

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin 65
Chefarzt: Professor Dr. med. dent., Dr. med. Herbert Harnisch

XYLONEST
EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
und
KLINISCHE ERPROBUNG EINES NEUEN LOKALANÄSTHETIKUMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1967

vorgelegt von
Mohamed Hanni Mohamed Moharm
aus Alexandria/Ägypten



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533915_0018

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin 65
Chefarzt: Professor Dr.med.dent., Dr.med. Herbert HARNISCH

Xylonest

Experimentelle Untersuchungen
und
klinische Erprobung eines neuen Lokalanästhetikums

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mohamed Hanni Mohamed M o h a r m
aus Alexandria/Ägypten

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

Referent: Professor Dr.med.dent., Dr.med. Herbert HARNISCH

Korreferent: Professor Dr.med. Ernst K o l b

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 3.10.1967



INHALTSVERZEICHNIS.

I.	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	 1
II.	ZUR GESCHICHTE DER LOKALANÄSTHESIE	 6
III.	XYLONEST Chemie, Physikalisch-chemische Eigenschaften, Pharmakologie, Literaturübersicht.	 20
IV.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	 26
	A. Tierversuche	26
	B. Quaddelversuche	36
	C. Klinische Überprüfung	47
V.	DISKUSSION	 66
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	 75
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	 79

Lebenslauf

Einleitung und Zielsetzung

Die Anwendung von Lokalanästhetika bei chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle hat viele Vorteile gegenüber der Anwendung der allgemeinen Anästhesie. Diese Vorteile sind ganz eindeutig und wurden von SCHMUTZIGER (46) und KILLIAN (35) beschrieben. Unter Lokalanästhesie kann der operative Eingriff viel ruhiger, sicherer, gefahrloser, weniger umständlich und gewebeschonender ausgeführt werden. Nach SCHMUTZIGER (46) war man bei einem Patientenmaterial von ca. 4500 - 5000 ambulanten Kranken im Jahr bei strenger Indikation nur in maximal 4 - 5 Fällen gezwungen, Narkosen für die Extraktion von Zähnen durchzuführen. Diese Feststellung gilt heute nicht mehr ganz.

So war z.B. von dem Patientengut der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf - Virchow - Krankenhauses bei insgesamt 2553 ambulanten Patienten (kleine und mittelgroße operative Eingriffe) in 86 Fällen eine Narkose notwendig, während 2394 Fälle in Lokalanästhesie und die übrigen 73 Fälle in Kombination von Narkose und Lokalanästhesie behandelt werden konnten.

Die Verteilung auf die einzelnen operativen Eingriffe ergibt sich aus der Tabelle.

Art der Operation	Art der Anästhesie			Gesamt
	Lokal- Anästhesie	Narkose	Lokal- Anästhesien u. Narkose	
Einfache Extraktion	1381	75	61	1517
Operative Entfernung v. Zähnen	566	3	6	575
Apikale Osteotomie	126	-	-	126
Zystenoperation	67	-	-	67
Operative Revision ostitischer Prozesse	47	2	2	51
Chirurgische Blutstillung	22	-	-	22
Operative Entfernung kleiner gutartiger Tumoren	109	1	2	112
Probeexcision	11	3	2	16
Plastische Deckung einer Mund-Antrum Fistel	16	-	-	16
Frakturversorgung	18	-	-	18
Verschiedene operative Eingriffe	31	2	-	33
Gesamt	2394	86	73	2553

Ambulante Patienten der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in der Zeit vom 15.3.1963 bis 15.3.1964.

BRAUN (6) hat sich eingehend mit den Eigenschaften, die ein ideal wirkendes Anästhetikum haben soll, beschäftigt.

1. Es muß im Verhältnis zu seiner anästhesierenden Wirkung mindestens weniger toxisch sein als Cocain.
2. Das Mittel darf nicht den geringsten Reiz, nicht die mindeste Gewebeschädigung verursachen. Es muß resorbiert werden ohne am Applikationsort Nachwirkungen, wie Hyperämie, Infiltrationen oder Nekrosen, zu hinterlassen.
3. Die Substanz muß wasserlöslich sein. Ihre Lösungen müssen einigermaßen beständig und auf einfache Weise sterilisierbar sein.
4. Das Mittel muß sich mit Adrenalin kombinieren lassen, ohne dessen gefäßverengenden Eigenschaften zu beeinträchtigen.
5. Das Mittel muß bei Anwendung als Oberflächenanästhetikum schnell in die Schleimhaut eindringen.

FISCHER (15) hat diese Eigenschaften als Forderung an ein Lokalanästhetikum bestätigt. Als EINHORN Novocain entdeckte, berichtete FISCHER "... wenn wir nun die Forderungen, welche wir an ein ideales Lokalanästhetikum stellen, müssen, rekapitulieren, so hätten wir im Novocain das erstrebte Ziel erreicht."

BRAUN (6) dagegen schrieb damals: "... Ich bin weit entfernt, die Entdeckung von Novocain für ein erschütterndes Ereignis zu halten, durch welches etwa die Indikation zur Lokalanästhesie erweitert werden könnte."

Die Indikationen der Lokalanästhesie haben sich jedoch erweitert. Die Erfahrung lehrte, daß mit dem Novocain das ideale Lokalanästhetikum noch nicht gefunden war. Erst durch Kombination mit Adrenalin konnte sich das Novocain für etwa 50 Jahre als Standardanästhetikum behaupten und die Erweiterung der Indikation zur Lokalanästhesie herbeiführen.

Mit der Ausdehnung des Indikationsbereiches kamen neue Forderungen an die Lokalanästhetika. Die allgemeinen Bedingungen, die eine chemische Substanz erfüllen muß, um als Lokalanästhetikum verwandt werden zu können, werden von der pharmazeutischen Industrie untersucht, bevor sie in den Arzneischatz aufgenommen wird.

Darüber hinaus stellt jedes Anwendungsgebiet spezielle Forderungen. So ist z.B. in der konservierenden Zahnheilkunde ein Anästhetikum von kurzer Anästhesiedauer erwünscht, da die lange über den Eingriff hinaus andauernde Wirkung dem Patienten unangenehm ist und auch für die Heilung nicht gleichgültig ist.

Für die Kieferchirurgie ist es wichtig, ein Anästhetikum mit folgenden Eigenschaften zu haben:

1. Ausreichende Anästhesietiefe (Eingriffe an Weichteilen, Knochen und Zähnen).
2. Günstige Dauer der Anästhesie (meist lange Dauer erwünscht).
3. Gute allgemeine Verträglichkeit, da häufig eine große Menge des Anästhetikums benötigt wird.
4. Ausreichende Anämie, um eine gute Übersicht über das Operationsfeld zu erreichen.

Wenn ein neues Lokalanästhetikum in der Kieferchirurgie zur Anwendung kommen soll, muß es diese speziellen Forderungen erfüllen und deshalb vorher auf diesem Gebiet geprüft werden.

In dieser Arbeit handelt es sich um die klinische Prüfung eines neuen Lokalanästhetikums, Xylonest (Fa. Stern, Hamburg), das von LÖFFGREN & LUNDQUIST (39) in den Laboratorien der schwedischen Firma ASTRA entwickelt wurde. Die Prüfung bezog sich auf die Toxizität, den Wirkungsgrad des Anästhetikums, seinen anämiesierenden Effekt bei verschiedenen Konzentrationen und seine Wirkung bei Zusatz unterschiedlicher Mengen Adrenalin.

WZ: Citanest/Destranest (Fa. Astra, Schweden)
Xylonest (Fa. Stern, Hamburg)

Die Untersuchung umfaßt:

1. Tierversuche an Kaninchen
2. Quaddelversuche an Menschen
3. Klinische Erprobung an zahlreichen Patientenmaterial bei kleinen und mittelgroßen operativen Eingriffen in der Mundhöhle.

II. Zur Geschichte der Lokalanästhesie

Während bis zum vorigen Jahrhundert zur Erreichung einer lokalen Anästhesie physikalische Mittel, wie Druck oder Kälte angewandt wurden, benutzte man 1884 zum ersten Mal eine chemische Substanz, nämlich das Cocain als Lokal-anästhetikum.

Der Wiener Augenarzt KOLLER wandte es 1884 erstmalig zur Betäubung der Cornea an. Danach fand es in der allgemeinen Chirurgie und Zahnheilkunde Verwendung.

Ihm hafteten aber gewisse Nachteile an, und zwar:

1. Hohe allgemeine Toxizität und schlechte Verträglichkeit.
2. Gewebeschädigung
3. Schwierigkeiten bei der Sterilisation und Aufbewahrung.

Das Bestreben, diese Nachteile auszuschalten, führte zur intensiven Suche nach anderen lokalanästhetisch wirksamen chemischen Substanzen. Zunächst gelang es WILLSTÄTTER 1898 die genaue Struktur des Cocains zu klären und es synthetisch herzustellen. Danach konnten WILLSTÄTTER und EINHORN in Deutschland eine Reihe von Cocainersatzpräparaten entwickeln. Nach vielen Beobachtungen stellte EINHORN fest, daß die lokalanästhetische Wirkung des Cocains von der Estrifikation eines basischen Alkohols mit Benzoesäure abhängig ist, und daß die Ester der p-amino-Benzoesäure mit aliphatischen Alkoholen eine ausgesprochen anästhesierende Wirkung haben. Auf Grund dieser Erkenntnis konnte eine Reihe von anästhesierenden Mitteln synthetisch hergestellt werden, z.B. Stovain (von Fournneau, 1904), Alypin (von Impens, 1905) und als wichtigstes das Novocain.

Novocain (p-Aminobenzoyl-diäthylaminoäthanol-hydrochlorid) wurde 1905 von EINHORN entdeckt, und von BRAUN (6) im selben Jahr geprüft. BRAUN hat Alypin, Stovain und Novocain untersucht, und fand, daß das Novocain von allen die besten Eigenschaften besitzt.

1. Es hat eine außerordentlich geringe Toxizität (sechsmal weniger als das Cocain, dreimal weniger als das Alypin).
2. Es hat eine große anästhesierende Wirkung. Die Anästhesie tritt schnell ein, hat eine große Ausdehnungsfähigkeit und dauert lange an.
3. Es übt, in Vergleich zu Cocain, keinen Reiz auf das Gewebe aus.
4. Gegenüber Cocain ist Novocain sterilisierbar.

Die ersten Berichte über die Anwendung von Novocain in der Zahnheilkunde brachten SACHSE, FISCHER (15), und CIESZYNSKI (7), der das Mittel in Selbstversuch untersuchte.

Obwohl Novocain einen großen Fortschritt gegenüber dem Cocain darstellte, war es tatsächlich nicht, wie FISCHER (6) es damals bezeichnet hatte, das ideale Lokalanästhetikum. Novocain wies noch Nachteile auf. Seine Anästhesiewirkung war oft unbefriedigend und von Nebenerscheinungen begleitet. Außerdem konnte es nicht ohne Adrenalin verwandt werden.

Die weitere Entwicklung der Lokalanästhetika bringt eine Reihe von Verbesserungen:

Kombination der anästhesierenden Mittel mit gefäßkontrahierenden Substanzen, Verbesserung der Grundsubstanz selbst, Kombination mit sonstigen Beimengungen, Verbesserung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Anästhesielösung.

1. Kombination mit Vasokonstringentien

1900 hat LEGRAND Cocain mit Gelatine gemischt, da er bemerkte, daß die Toxizität des Cocains durch diese Mischung verringert werden kann. Kälte oder Druck wurden ebenfalls zu diesem Zweck gebraucht. Kälte, Gelatine oder Druck vermindern die Durchblutung. Dadurch wird die Resorption des Anästhetikums verlangsamt und damit die Toxizität herabgesetzt. Diese primitiven Mittel wurden von BRAUN (6) 1903 durch eine sehr wirksame Kombination mit einer vasokonstriktorischen Substanz ersetzt. Er kombinierte erst Cocain, und später nach der Entdeckung des Novocains, dieses mit Adrenalin.

"... Der geniale Gedanke BRAUNS, das etwa zur gleichen Zeit wie das Novocain synthetisierte Adrenalin als gefäßverengendes Mittel zur Intensivierung und Stabilisierung der Wirkung des Lokalanästhetikums zu benutzen, hat nicht nur zur weitgehenden Verwendung des Novocains geführt, sondern darüber hinaus entscheidend zu der großartigen Entwicklung der modernen Lokalanästhetika beigetragen," schrieb SCHUCHARDT (47). Die Anwendung von vasokonstriktorischen Substanzen als Zusatz zu einem Lokalanästhetikum ist beim Novocain von noch größerer Bedeutung, da Novocain, im Gegensatz zum Cocain, die Blutgefäße erweitert.

ADRENALIN-Epinephrin (Suprarenin), das zunächst aus Extrakten des Nebennierenmarkes von TAKAMINE und ALDRICH 1901 gewonnen wurde, konnte 1904 von STOLZ und DAKIN synthetisch hergestellt werden und wurde seit dieser Zeit wegen seiner vasokonstriktorischen Wirkung als Zusatz zu den Lokalanästhetika verwandt. Wenn Adrenalin in die Mundschleimhaut injiziert wird, vermindert es auf Grund seines gefäßverengenden Effektes die Durchblutung im Injektionsbereich. Diese Durchblutungsänderung wirkt sich, wenn Adrenalin als Zusatz zum Lokalanästhetikum verwandt wird, im einzelnen wie folgt aus:

1. Die Resorption des Anästhetikums wird verzögert.

Das bewirkt:

- a) Eine Stabilisierung und Intensivierung der Anästhesie.
- b) Eine Verminderung der Toxizität des Anästhetikums.

2. Die Blutfülle im Injektionsbereich wird herabgesetzt.

Dadurch wird eine gute Übersicht über das Operationsfeld erzielt. Gerade dies aber ist für die diffizilen operativen Eingriffe in der Mundhöhle von großer Bedeutung und trägt wesentlich zur Erleichterung ihrer Durchführung bei.

Andererseits darf der lokalanämiesierende Effekt des Anästhetikums, d.h. die Adrenalinintoxikation, nicht so stark sein, daß es dadurch zu Störungen der Wundheilung im Sinne der "Dry socket" oder lokaler Nekrosen kommt. Eine sinnvolle Begrenzung der dem Lokalanästhetikum beizugebenden Adrenalinmenge ist nicht nur wegen der zu befürchtenden Wundheilungsstörungen, sondern vor allem auch wegen der allgemeinen Herz- und Kreislaufauswirkung des Adrenalins zu beachten. Nach HARNISCH (25) ist die durch sehr kleine Adrenalinintoxikationen bedingte Blutdrucksenkung die Ursache für die oft beobachteten allgemeinen Nebenerscheinungen nach Novocain-Adrenalin Anästhesie. Die Wirkung des Adrenalins auf Kreislauf und Herz ist für Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie verantwortlich. Adrenalin erhöht Schlagfrequenz und Schlagvolumen des Herzens. Diese adrenalinbedingte Erhöhung der Herztätigkeit kann bei kranken oder geschädigten Herzen gelegentlich zum Versagen des Herzens führen.

Es besteht daher eine Kontraindikation für Adrenalin als Zusatz zum Lokalanästhetikum in folgenden Fällen:

Hypertonie

Arteriosklerose

Postinfektiöse Erschöpfungszustände

Myokardschäden

Dekompensierte Herzfehler
Diabetes mellitus (dekompenziert)
Thyreotoxikose

NORADRENALIN wird, wie Adrenalin, vom Nebennierenmark erzeugt, kommt aber auch als Übertragungsmittel des adrenergischen Nervensystems vor. Im Nebennierenmark befinden sich die beiden Hormone im Verhältnis von 80% Adrenalin zu 20% Noradrenalin. Das Racemat Noradrenalin (rechtsdrehendes Noradrenalin) wurde von BRAUN 1910 als vasokonstriktorisches Zusatz zu Lokalanästhetika geprüft. Er fand die Wirkung der Substanz als Vaskonstringens ungenügend. Diese Beobachtung wurde 1949 bei einer erneuten Untersuchung durch HOTH bestätigt.

Zur Prüfung der günstigen Wirkung des Noradrenalins gegenüber Adrenalin ließ HARNISCH (25) Noradrenalin in seiner linksdrehenden Form (L-Noradrenalin-Arterenol/Fa.Hoechst, Frankfurt/Main) untersuchen. Arterenol wurde im Quaddelversuch getestet, um die Dauer und Ausdehnung der Anästhesie sowie die Anämie zu prüfen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, daß der Wirkungsgrad der Novocain-Arterenol-Lösung im Bezug auf die Dauer und Ausdehnung der Anästhesie, zwischen dem Wirkungsgrad der Novocain-Adrenalin-Lösung einerseits und der Novocain-Corbasil-Lösung andererseits liegt. Auch hinsichtlich der Anämie ergaben sich die gleichen Ergebnisse. Diese Ergebnisse wurden klinisch bestätigt. HARNISCH untersuchte auch die Toxizität im Tierversuch und konnte feststellen, daß die Giftigkeit des Arterenols geringer ist als die des Adrenalins.

Die vasokonstriktorische Wirkung des Arterenols führt über die Erhöhung des peripheren Widerstandes zur Steigerung des mittleren Blutdruckes und auf reflektorischem Wege zur Bradykardie. Im Gegensatz zum Adrenalin ist damit eine Mehr-

arbeit des Herzens nicht verbunden. Die subjektive Wirkung ist nach der Injektion von Arterenol in der Regel geringer als beim Adrenalin. Die auftretende Bradykardie wirkt sich beim Patienten angenehm aus. Angstzustände oder Ohnmacht wurden selten beobachtet. Nach HARNISCH (25) ist Arterenol als Vasokonstringens das Mittel der Wahl.

NORDEFRIN (= Corbasil) ist eine Substanz, die wegen ihrer geringen Toxizität als Ersatz für Adrenalin benutzt wurde. Als vasokonstriktorisches Mittel ist es sehr schwach (1/5-1/10 des Adrenalins). Die Anämie ist nach Zusatz von Corbasil für den Gebrauch in der Zahnheilkunde ausreichend. Für operative Eingriffe in der Kieferchirurgie allerdings ist die Anämie unbefriedigend. Corbasil führt zu Steuerungsvorgängen in der Schilddrüse und kann bei Basedowkranken durch Kompression der Trachea Atembehinderung und Erstikungsanfälle auslösen.

Als Vorschläge zur Anwendung anderer Vasokonstringentien kamen Mittel wie Vasopressin, Sympatol, Neosynaphrin zur Diskussion. Diese Substanzen haben aber keine Bedeutung erlangt.

2. Sonstige Beimengungen

Zur Verbesserung der Wirkung der Lokalanästhetika hat man sie mit Vasokonstringentien und mit noch anderen Mitteln kombiniert.

Diese Zusätze wirken sich in verschiedener Weise aus:

1. Die anästhetische Wirkung des Novocains wird erheblich gesteigert, wenn Kaliumsulfat in einer Konzentration von 0,4% (HOFFMANN, KOCHMANN) oder 1% Kaliumchlorid (JAHRZAB) zugefügt wird. Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt.

2. Durch den Zusatz von Natriumbicarbonat zur Lösung des Lokalanästhetikums wird die hydrolytische Spaltung verstärkt. Hierdurch wird der Gehalt an Basen größer und somit der lokalanästhetische Effekt gesteigert. Nach FISCHER (14) hat Natriumcarbonat eine spezifische Wirkung auf die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäße und zwar ist das Hydroxylion des Natriumcarbonates der Faktor dafür.
3. Der Zusatz von Magnesiumsulfat gibt dem Novocain einen additiven Effekt, möglicherweise weil Magnesium die Erregbarkeit der sensiblen Nervfasern herabsetzt. Zusätze von Calciumchlorid, Natriumoxalat oder Natriumcitrat verlängern die lokalanästhetische Wirkung des Novocains.
4. Für die Haltbarkeit der lokalanästhetischen Lösung ist ein saures Medium erforderlich. Durch Zusatz von normaler Salzsäure wird die Reaktion der Lösung in den sauren Bereich verschoben, wodurch auch eine bessere Stabilisierung des Adrenalins erreicht wird. Stark saure Lösungen rufen aber Reizungen und Schädigungen des Gewebes hervor und diffundieren schlechter als alkalische Lösungen. Um diese Nachteile zu vermeiden, wurden neben normaler Salzsäure, Sulfit, Phenol oder höhere Alkohole verwandt.

Hyaluronidase

Hyaluronidase ist ein Ferment, das die Diffusion und Resorption einer ins Gewebe injizierten Lösung beschleunigen kann. Diese Eigenschaft ließ die Hyaluronidase als Zusatz zu Lokalanästhetika geeignet erscheinen. Nach ROSENTHAL (43), POPPEL u. MANKEL (42), HARNISCH (22) u.a. hat die Anwendung von Hyaluronidase als Zusatz zur Lokalanästhesie fol-

gende Vorteile:

1. Schneller Eintritt der anästhetischen Wirkung.
2. Bessere Ausdehnungsfähigkeit der Lösung.
3. Geringere Aufquellung der Gewebe durch Verminderung der injizierten Menge.
4. Verminderung der postoperativen Schwellung.

Gegenüber diesen Vorteilen hat die Anwendung von Hyaluronidase auch Nachteile und zwar:

1. Steigerung der Toxizität des Anästhetikums, SAUERWEIN (45).
2. Die schnelle Diffusion am Injektionsort läßt die Konzentration rasch absinken. Das bedeutet einen Verlust an Tiefe und Dauer der Anästhesie. In dieser Beziehung wirkt die Hyaluronidase entgegengesetzt zur Wirkungsweise der vasokonstriktorisches Substanzen.
3. Für operative Eingriffe in der Kieferchirurgie ist die schwache Anämie im Operationsgebiet nachteilig.
4. Die gesteigerte Diffusionsfähigkeit durch die Hyaluronidase kann zur Anästhesie anderer Nerven führen.
5. Hyaluronidase, die auch von einigen Mikroorganismen gebildet wird, z.B. Streptokokken u.a., begünstigt die Entstehung und Ausbreitung einer Entzündung.

Penicillin

HARNISCH (26) hat sich mit der Anwendung von Penicillin als Zusatz zu den Lokalanästhetika beschäftigt. 1949 berichtete er über " Beigabe von Penicillin zur Lokalanästhesie zur Verhütung von Komplikationen nach operativen Eingriffen."

Nach seiner klinischen Erfahrung kann die Verabreichung von Penicillin mit der Lokalanästhesie, in Form einer Mischspritze mit 500-5000 I.E., den Eintritt entzündlicher Komplikationen verhüten. Als Indikation gibt HARNISCH folgende Fälle an:

1. Zahnärztliche Operationen wie Resektionen, Cystenoperationen.
2. Injektion in entzündliche Gebiete.
3. Pulpenbehandlung.
4. Streuschutz bei Herdinfektion.
5. Dolor post Extraktionem.
6. Prophylaxe bei Extraktion von Zähnen, die entzündliche Erscheinungen zeigen.

Nach heutiger Auffassung ist diese Kombination nicht mehr üblich. Bei entsprechender Indikation ist die orale oder parenterale gezielte Anwendung eines Antibiotikums angezeigt.

Actihaemyl

Actihaemyl ist ein eiweißfreier Extrakt aus hämolysiertem Blut von Kälbern mit hoher RES Aktivität. Wegen der Wirkung des Actihaemyls auf die endogene Atmung und auf die Wundheilung untersuchte 1964 GABKA (17) dieses Präparat auf kieferchirurgischem Gebiet. Er konnte u.a.eine Auswirkung auf die Latenzzeit und Dauer der Anästhesie feststellen.Nach Injektion von 5 ml Lösung (1 ml Actihaemyl+4 ml 2% Xylocain mit 1:80 000 Adrenalinzusatz) waren sowohl Latenzzeit als auch die Dauer der Anästhesie wesentlich kürzer. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen von GABKA zeigt die folgende

Tabelle:

Fälle	12	Latenzzeit	Dauer d. Anästhesie
Linke Kieferhälfte mit Actihaemyl		42.04 sek.	55 min.
Rechte Kieferhälfte ohne Actihaemyl		163.22 sek.	134 min.

Lokalanästhesie bei Anlegung intraoraler Kieferbruchschienen (nach GABKA).

Außerdem war, nach Angabe der Patienten, die Anästhesie auf der mit Actihaemyl behandelten Seite tiefer. Dagegen war bei Verwendung des Actihaemyl die Blutung stärker als auf der Vergleichsseite.

Außer Kaliumsulfat, Natriumbicarbonat, Magnesiumsulfat, Sulfit, Phenol, Salzsäure, Penicillin, Hyaluronidase und Actihaemyl wurden andere Mittel wie Dolantin, (USA), Traubenzucker und Bienenhonig von einigen Autoren als Zusatz zur Lokalanästhetika empfohlen, (FISCHER). Von diesen Zusatzmitteln haben einige ihrem Zweck entsprochen und sind im Gebrauch, andere hielten nicht, was sie versprochen, und blieben nichts weiter als Vorschläge.

3. Verbesserung der Anästhesielösung durch Modifizierung der physikalisch - chemischen Eigenschaften

Das Ziel der Verbesserung ist die Anpassung der Eigenschaften der anästhesierenden Substanz an das Milieu der Zellen, Gewebe und der Gewebsflüssigkeit.

Die Lösung des Anästhetikums soll isotonisch sein. Eine hypotonische Lösung bringt Zellen und Gewebe zur Quellung, während eine hypertonische Lösung die Gewebe schrumpfen läßt. In den beiden letzten Fällen erzeugt die Injektionslösung örtliche Schmerzen (Infiltrationsschmerz oder

Initialschmerz). Die Isotonie kann durch bestimmte Konzentrationen der physiologischen Natriumchloridlösung erreicht werden, die die Säurekomponente des Anästhetikums ausgleicht.

Die Anästhesielösung sollte möglichst isohydrisch sein, d.h. schwach alkalisch. Für die Haltbarkeit der Anästhesielösung ist aber ein P_H -Wert von etwa 3,0, also ein saures Medium, erforderlich. Dieser P_H -Wert ist einerseits ungünstig für die Anästhesiewirkung des Anästhetikums, andererseits entspricht er nicht dem P_H -Wert des Blutes. Außerdem verursachen stark saure Lösungen Gewebeschädigungen und bei der Injektion Schmerzen. Bisher ist es nicht möglich fertige Anästhesielösungen herzustellen, die dem P_H -Wert der Körpersäfte entsprechen. Durch Zusatz von Puffersubstanzen kann die Anästhesielösung alkalisch gemacht werden. Dann müssen die Lösungen aber selbst zubereitet und sofort verbraucht werden.

Ein anderer Versuch, das Problem der Isohydrie der Lokalanästhetika zu lösen, ist die Doppelampullen-Methode, die früher angewandt wurde. Nach SAUERWEIN ist die Pufferkapazität des Organismus ausreichend, außer in entzündlichem Gewebe, um die gebräuchlichen sauren Anästhesielösungen zu neutralisieren.

Isotonie ist bei den Lokalanästhetika nicht erwünscht. Ihre Wirksamkeit ist größer, wenn den Lösungen bestimmte Salze in einer höheren Konzentration, als es der Isotonie entspricht, zugesetzt werden.

+. Verbesserung der Lokalanästhetika durch eine neue Grundsubstanz

Gegenüber dem Cocain hat das Novocain viele Vorteile in Bezug auf Toxizität und lokal-anästhetische Wirkung. Trotz dieser Vorteile gegenüber dem Cocain, hatten dem Novocain eine Reihe von Nachteilen an, wie es die Erfahrung mit diesem Lokalanästhetikum zeigte.

1. Die Anästhesietiefe ist unbefriedigend
EKMANNER (10) ROSENTHAL (43) u.a..
2. Der Eintritt der Anästhesie erfolgt langsam,
d.h. eine lange Latenzzeit, besonders bei der
Leitungsanästhesie.
3. Die Anästhesiedauer ist kurz.
4. Novocain kann nicht ohne Adrenalinzusatz ge-
braucht werden.
5. Novocain führte zu allgemeinen Reaktionen
(Allergie).

Dennoch blieb das Novocain für lange Zeit das Anästhetikum der Wahl. Die Nachteile des Novocains erforderten eine Revision der von BRAUN damals gestellten Anforderungen an ein ideales Anästhetikum. Diese Forderungen sind nach KILLIAN:

1. Kurze Latenzzeit und genügend lange Dauer der
Anästhesie bei jeder Applikationsart.
2. Gute allgemeine und lokale Verträglichkeit,
keine Überempfindlichkeitserscheinungen.
3. Langsame und geringe Resorption am Injektions-
ort, geringe Toxizität.
4. Ausreichende chemische Stabilität, d.h. kein
zu rascher Abbau im Organismus.
5. Wasserlöslichkeit, günstiger P_H - Wert.
6. Chemische Stabilität hinsichtlich der Sterili-
sation und der Aufbewahrungsdauer.
7. Kombinationsmöglichkeit mit Vasokonstringentien
und Natriumchlorid.

Das Streben, die Eigenschaften des Novocains durch verschie-
dene Zusätze den veränderten Ansprüchen anzupassen und die
Suche nach neuen Lokalanästhetika, brachte viele neue Mit-
tel wie Tetracain, von FUSSGÄNGER und SCHUMANN (1931)

synthetisiert, (4-Butylamino-benzoesäure- β -dimethylamino-äthylester-hydrochlorid), und Monocain (4-Aminobenzoesäure- β -1-butylaminoäthylester-hydrochlorid) von GOLDBERG und WHILMORE (1936) u.a..

Der große Wurf in dieser Beziehung gelang LÖFGREN in Schweden 1943, als er das Lidocain entdeckte, das von LUNDQUIST in Selbstversuchen erprobt wurde.

BJÖRN und HULDT untersuchten Lidocain (-Diäthylamino-2,6-dimethyl-acetanilid-hydrochlorid). Sie prüften die lokalanästhetische Wirkung des Lidocains in der Zahnheilkunde. In diesen Untersuchungen wurden die Injektionen in der Umschlagfalte in Gegend des oberen seitlichen Schneidezahnes an Hunden vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind (nach WIEDLING 52) :

1. Der Eintritt einer Anästhesie ist bei Lidocain-Adrenalin etwa viermal so hoch wie bei Novocain-Adrenalin.
2. Die Ausdehnung der Anästhesie ist bei Lidocain-Adrenalin etwa viermal so groß wie bei Novocain-Adrenalin.
3. Die Dauer der Anästhesie ist bei Lidocain-Adrenalin etwa zweimal so lang wie bei Novocain-Adrenalin.
4. Die Latenzzeit der Anästhesie ist bei Lidocain-Adrenalin bedeutend kürzer als bei Novocain-Adrenalin.
5. Es kann im Vergleich zu Novocain ohne Adrenalin gebraucht werden.

Diese Ergebnisse wurden weiter klinisch von EKMANNER (10), FISCHER (16), HARNISCH (27) u.a. auf dem Gebiet der Zahnheilkunde bestätigt.

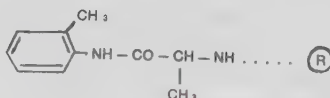
Die Toxizität des Lidocains wurde von HARNISCH (20,30), GOLDBERG untersucht. Es zeigte sich dabei, daß die absolute Toxizität etwas höher liegt als beim Novocain. Diese Toxizität ist von der Konzentration abhängig. Bei 1%iger Lösung beträgt sie 139% und bei 2%iger Lösung 152% der des Novocains. Die Effektdosis für Lidocain mit Adrenalin beträgt

nach HARNISCH (20) 3,5 ml auf 3 kg Körpergewicht, für Novocain mit Adrenalin 5,5 ml auf 3 kg Körpergewicht. Auf Grund dieser Vorzüge konnte Lidocain in kurzer Zeit das Novocain teilweise verdrängen und ist noch heute ein häufig gebrauchtes Lokalanästhetikum.

Xylonest

Chemie, physikalisch-chemische Eigenschaften, Pharmakologie, Literaturübersicht

Die Forschung von LÖFGREN und TEGNER (39) hat sich 1953 mit der Modifizierung des Lidocain-Moleküls beschäftigt, um ein Anästhetikum mit besseren lokalanästhetischen Eigenschaften und weniger Toxizität als Lidocain herzustellen. Eine Reihe von Stoffen mit der unten aufgezeichneten allgemeinen Struktur wurden synthetisiert.



R = Symbol für die im folgenden angeführten Substitutionen

In Substanz I ist R eine Äthylgruppe.

In Substanz II ist R eine n-Propylgruppe.

In Substanz III ist R eine iso-Propylgruppe.

In Substanz IV ist R eine n-Butylgruppe.

In Substanz V ist R eine iso-Butylgruppe.

Die pharmakologischen Eigenschaften dieser 5 Substanzen wurden untersucht. Die lokalanästhetische Wirkung wurde an der Cornea von Kaninchen geprüft und die Toxizität an weißen Mäusen durch subkutane Injektion bestimmt.

Bei diesen Untersuchungen wurde Lidocain als Standardlösung mit einer Anästhesiewirkung = 1 und einer Toxizität = 1 bewertet. Die relative Anästhesiewirkung ist für Lidocain somit

$$\frac{\text{Anästhesiewirkung}}{\text{Toxizität}} = \frac{1}{1} = 1$$

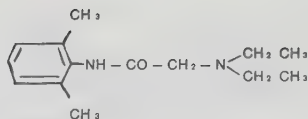
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt folgende Tabelle:

Substanz	Relative anästhet. Wirkung	Toxizität LD 50 Dosis in g/kg Körpergewicht	Relative Toxizität	Relative Wirksam- keit
Lidocain	1,0	0,34	1	1
I	0,30	0,72	0,41	0,7
II	0,86	0,71	0,45	1,9
III	0,68	0,73	0,44	1,5
IV	2,2	0,38	0,91	2,4
V	0,82	0,55	0,63	1,3

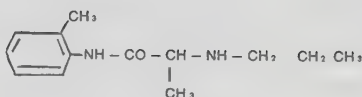
Von diesen 5 Substanzen hatten 4 eine hohe relative Wirksamkeit (II, III, IV, V). Darauf wurde die lokale Reizwirkung dieser 4 Stoffe untersucht. Die Substanzen IV u. V zeigten lokale Reizerscheinungen. Von den Substanzen II u. III, die eine hohe relative Wirksamkeit und keine lokalen Reizungen zeigten, war II wirksamer als III. Aus diesem Grund wurde II weiter untersucht, d.h. klinisch am Menschen erprobt. Dabei wurde festgestellt, daß diese Substanz in ihrer Wirkung dem Lidocain ähnlich ist. Bei diesen Untersuchungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Chemie und physikalisch-chemische Eigenschaften

Substanz II ist die racemische Base (-n-propylamino-2-methyl-propionanilid) und hatte zunächst die Code-Bezeichnung L 67 und den Namen Citanest, später Destranest und jetzt Xylonest.



Lidocain



Xylonest

Der Aufbau des Xylonest unterscheidet sich von der Struktur des Lidocain durch:

1. Der Benzolkern hat nur eine Methylgruppe, d.h. Xylonest ist ein Toluolderivat. Lidocain weist zwei Methylgruppen am Benzolring auf und ist daher ein Xylolderivat.
2. Die Zwischenkette des Xylonest ist verzweigt und besitzt ein asymmetrisches C - Atom.
3. Xylonest ist ein sekundäres Amin mit einer Propylgruppe.

Es hat die Summenformel $C_{13} H_{20} N_2 O$. Das Molekulargewicht des Xylonest ist 220,3. Die Xylonestbase ist in Wasser nur wenig löslich, dagegen gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform. Wegen seiner ge-

ringen Wasserlöslichkeit wird Xylonest als Hydrochlorid gebraucht. Dieses hat die Summenformel $C_{13}H_{21}ClN_2O$, entsprechend 86% Base, und hat ein Molekulargewicht von 256,8. Die wässrige Lösung dieser Verbindung ist stabil und kann im Autoklaven sterilisiert werden.

Pharmakologie

Toxizität

WIEDLING (52) hat die Toxizität des Xylonest bei intravenöser, intraperitonealer und subkutaner Injektion des Anästhetikums an Mäusen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, daß die Toxizität des Xylonest etwa 60% der Toxizität des Lidocain beträgt. Die kumulative Wirkung wurde in einer Reihe von Versuchen an Kaninchen ermittelt. Bei Xylonest ließ sich ein kumulativer Effekt nicht nachweisen.

Wirkung auf Atmung und Blutdruck

Die Wirkung auf Atmung und Blutdruck war bei intravenöser Injektion im Tierversuch bei Xylonest bedeutend geringer, etwa halb so stark wie bei Lidocain. Die Durchblutung am Applikationsort wird, wie Untersuchungen mit radioaktiver ^{24}Na -Lösung zeigten, durch Xylonest weniger gesteigert als durch Lidocain.

Verträglichkeit am Menschen

In Doppelblindversuchen an männlichen Versuchspersonen erhielt jede Versuchsperson im Abstand von 8 Tagen eine intravenöse Injektion von 20 ml einer 1% igen Lösung Xylonest bzw. Lidocain. Die subjektiven Symptome waren nach Xylonest viel schwächer und von kürzerer Dauer als bei Lidocain. Periphere Muskelzuckungen traten nur bei einigen Fällen und zwar nur nach Lidocain Injektion auf. Eine Steigerung der Pulsfrequenz wurde bei einigen Fällen durch beide Lösungen beobachtet. Sie war bei Xylonest geringer und kurzfristiger. Die gleichen Symptome, die nach 20 ml

Lidocain beobachtet wurden, traten bei Xylonest erst nach 40 ml auf.

Lokalanästhetische Wirkung

ASTROM und PERSON (31) untersuchten die anästhetische Wirkung von Xylonest in-vitro an isolierten Froschnerven. Es zeigte sich, daß Lidocain etwas wirksamer als Xylonest ist. In vivo (Leitungsanästhesie des N. ischiaticus der Ratte) haben beide Lösungen bei einer Konzentration von 0,5-1,2% die gleiche Anästhesiewirkung und eine gleich kurze Latenzzeit. Dagegen hat aber Xylonest eine etwas längere Anästhesiedauer als Lidocain. Untersuchungen mit radioaktiver Kohle (^{14}C) versehenen Präparaten zeigten, daß Lidocain etwas schneller und in größerer Menge als Xylonest in das Nervengewebe eindringen kann, während Xylonest längere Zeit und in höherer Konzentration im Muskelgewebe nachweisbar ist als Lidocain. Diese beiden Beobachtungen erklären den Unterschied zwischen der Wirkung in-vivo und in-vitro.

Adrenalin verlängert die Dauer der Anästhesie im Tierversuch bei beiden Mitteln. Dieser Effekt des Adrenalins wirkt sich bei Lidocain stärker als bei Xylonest aus.

Lokalanästhetische Wirkung im Quaddelversuch

ERIKSSON (24) untersuchte die minimale Konzentration, die für eine Anästhesie erforderlich ist, die Latenzzeit und die Dauer bei adrenalinfreien Lösungen. Er fand, daß die Minimalkonzentrationen bei Xylonest gegenüber Lidocain niedriger ist. Xylonest ergibt in extrem niedrigen Konzentrationen (0,01-0,02%) eine höhere Erfolgsquote. Im Konzentrationsbereich von 0,3-2% Xylonest zeigte sich eine längere Anästhesiedauer als bei Lidocain.

Klinische Prüfung der lokalanästhetischen Wirkung in der Zahnheilkunde

Auf Grund der niedrigen Toxizität des Xylonest haben BERLING und BJÖRN (4) Xylonest in der Zahnheilkunde erprobt. In 394 Anästhesien an 82 Versuchspersonen haben sie 12 Lösungen von Lidocain und Xylonest mit variierenden Konzentrationen und variierendem Adrenalingehalt untersucht. Die Injektion erfolgte subperiostal im Bereich der Wurzelspitze eines oberen seitlichen Schneidezahnes. Der Effekt des Betäubungsmittels auf die Sensibilität des betreffenden Zahnes wurde durch elektrische Reizung bestimmt (Methode nach BJÖRN, 1947). Diese Untersuchungen zeigten, daß die Anschlagfrequenz bei der Lösung 2 % und 3 % mit niedrigem Adrenalingehalt (1 : 300 000) hoch war (96,7 u. 100 %), eine gute Ausdehnung, zufriedenstellende Anästhesiedauer der Zähne und eine bedeutend kürzere Weichteilanästhesie. Die hohe Konzentration (4% ohne Adrenalin), die wegen der niedrigen Toxizität verwandt wird, hat eine kurze Zahnanästhesiedauer (11 min.) und auch die Weichteilanästhesie ist kurz.

BERLING und BJÖRN empfahlen 3 Lösungen für die weitere klinische Erprobung in der Zahnheilkunde.

2% Xylonest mit 1 : 200 000 Adrenalin

3% Xylonest mit 1 : 300 000 Adrenalin

4% Xylonest ohne Adrenalin

Entsprechende Untersuchungen wurden von DAUM (9), COWAN (8), GOLDMAN und GREY (18), MUTH (41), TULLER und ROBERT (50) und EVERS (13) durchgeführt. Es wurden die von BERLING und BJÖRN (4) empfohlenen Lösungen nach verschiedenen Gesichtspunkten untersucht. Es handelte sich bei diesen Untersuchungen um Anästhesien bei konservierenden Maßnahmen und Zahnextraktionen. Alle klinischen Untersuchungen zeigten, bezüglich der Anästhesiewirkung, Übereinstimmung mit den Ergebnissen der experimentellen Versuche. Hinsichtlich der Nebenerscheinungen ergab sich bei allen Untersuchungen,

daß die bei Xylonest besonders gering sind.

Eigene Untersuchungen

A. Tierversuche zur Bestimmung der Toxizität des Xylonest

Material und Methode

A. Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung kamen folgende Lösungen:

1. 2% ige Xylonestlösung mit einem Adrenalin-zusatz 1 : 450 000
2. 3% ige Xylonestlösung mit einem Adrenalin-zusatz 1 : 300 000
3. 3% ige Xylonestlösung mit einem Adrenalin-zusatz 1 : 80 000
4. 2% ige Lidocainlösung mit einem Adrenalin-zusatz 1 : 80 000

Lidocain wurde lediglich geprüft, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwandt.

Es wurden 12 Tiere mit einem Körpergewicht von 2 100-5 000 g ausgesucht. Insgesamt wurden 34 Versuche durchgeführt.

B. Methodik

Es wurde nach der von HARNISCH (31) angegebenen Methode gearbeitet. Die zu prüfende Lösung wurde intraoral, d.h. in die Umschlagfalte des Oberkiefers, injiziert und so die Effekt-Dosis (E.D.) bestimmt. Das Tier wurde von einem Assistenten gehalten, von einem weiteren wurde der Kopf des Tieres fixiert und die Oberlippe an einer Seite abgehoben. Mit einer 20 ml Rekordspritze, mit einer Kanüle Nr. 12, wurde die Lösung in das lockere Bindegewebe der Mundschleimhaut seitlich des Lippenbändchens injiziert. Um eine intra-

vasale Injektion zu vermeiden, wurde zuvor aspiriert. Danach wurde die Lösung langsam und mit gleichmäßigem Druck deponiert. Die Injektion der Lösung erfolgte innerhalb von 45 Sekunden. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß tatsächlich die gesamte Menge im Gewebe deponiert wurde, d.h., daß weder am Kanülenkonus noch an der Einstichstelle Injektionsflüssigkeit verloren ging. Sofort nach Beendigung der Injektion wurde das Tier auf dem Fußboden des Versuchsraumes freigelassen und beobachtet. Der Eintritt und die Dauer der toxischen Symptome wurden zeitlich genau festgestellt. Die Lösungsmenge wurde nach ml auf 3 kg Körpergewicht berechnet, so daß das Lösungsvolumen auf Grund der unterschiedlichen Größe der Versuchstiere zwischen 4 und 12 ml variierte. Als Anfangsdosis wurde in Anlehnung an die Untersuchungen von HARNISCH zur Toxizität des Lidocains, 3 ml auf 3 kg Körpergewicht, gewählt. Diese Dosis wurde im Laufe einer Versuchsreihe jeweils um 1 ml auf 3 kg Körpergewicht gesteigert. Die Dosis des Lokalanästhetikums, bei der mindestens die Hälfte der Versuchstiere toxische Erscheinungen zeigten, wurde als Effekt-Dosis (E.D.) bezeichnet.

Die Reaktion, der Versuchstiere bei Applikation der E.D., wird im Folgendem beschrieben:

Etwa 3 Minuten nach Injektion der Lösung machten sich, als deutliche Tachypnoe, die ersten Anzeichen der Reaktion bemerkbar. Darauf wurden die Tiere unruhig. Anschließend setzten leichte Koordinationsstörungen der vorderen Gliedmaßen ein. Bei den Bewegungsversuchen der Tiere rutschten die Vorderläufe weg. Schließlich kam es zu tonischen und klonischen Krämpfen, die durch Fluchtversuche einerseits und durch Streckkrämpfe der Extremitäten und Rückenmuskulatur andererseits unterbrochen wurden. Die Tiere fielen auf die Seite (Seitenlage). Während der Seitenlage war der Kopf stark nach rückwärts gebogen mit wechselnd tonischen und klonischen Krämpfen. Nach ca. 15 Minuten begannen die

Symptome abzuklingen. Zuerst bewegten die Tiere den Kopf. Dann versuchten sie sich aus der Seitenlage aufzurichten. Die Krämpfe ließen nach, und schließlich gelang es den Tieren normal zu sitzen und wieder im Versuchsraum herumzulaufen. Es wurde mindestens eine Woche gewartet, bevor an dem gleichen Tier andere Versuche durchgeführt wurden.

Vier Reihen von Versuchen wurden durchgeführt. In jeder Versuchsreihe wurde eine Lösung geprüft, d.h. die E.D. bestimmt.

Die Ergebnisse wurden in Tabellen erfaßt und graphisch dargestellt.

Untersuchungsergebnisse

Erste Versuchsreihe: Es wurde eine Xylonestlösung mit einem Adrenalinzusatz 1:450 000 geprüft.

Die Tabelle 1a enthält die Daten in der Reihenfolge der Versuche

Dosis in ml/3Kg Kör- pergewicht	Körpergew. in g	Injizierte Menge in ml	Reaktion Streck- krämpfe	Latenz- zeit in min
3	4000	4	-	-
4	4500	6	-	-
5	4000	6,5	-	-
6	5000	10	-	-
7	4500	10,5	+	3
8	4500	12	+	4
7	4500	10,5	+	3
6	4500	9	-	-
7	4500	10,5	+	3
6	4000	8	+	3
5	4000	6,5	-	-
5	5000	8,5	-	-

Tabelle 1a:

Die Untersuchungsergebnisse bei Bestimmung der Effekt-Dosis (i.D.) von 2% iger Zylonestlösung mit Adrenalin 1 : 450 000 an Kaninchen.

- + bedeutet, daß das Tier Intoxikationssymptome gezeigt hat,
 - bedeutet, daß bei dem Tier keine Intoxikationssymptome eintraten.

Dosis in ml/3 kg Körpergewicht	Zahl der Versuche	Reaktion	
		-	+
3	1	1	-
4	1	1	-
5	3	3	-
6	3	2	1
7	3	-	3
8	1	-	1

Tabelle 1b:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 1a.

Bis zu einer Dosis von 5 ml/ 3 kg Körpergewicht trat keine Reaktion ein. Bei einer Dosis von 6 ml/ 3 kg Körpergewicht ergab sich bei zwei von drei Tieren keine Reaktion, während bei einem Versuchstier Streckkrämpfe, aber erst 2 Minuten später, als bei anderen Fällen, eintraten. Ab 7 ml/ 3 kg Körpergewicht zeigten alle drei Versuchstiere eine typische Reaktion. Aus diesen Ergebnissen wurde die toxische Dosis bei 6,5 ml/ 3 kg Körpergewicht angenommen.

2. Versuchsreihe

Die Ergebnisse der 2. Versuchsreihe, in der eine 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz angewandt wurde, zeigt Tabelle 2a

Die Ergebnisse sind in der Reihenfolge der Versuche aufgestellt.

Dosis in ml/3 kg Körpergewicht	Körpergewicht in g	Injizierte Menge in ml	Reaktion Streckkrämpfe	Latenzzeit in min
4	4000	5,5	-	-
5	4500	7,5	-	-
6	4000	9	+	3
5	5000	8,3	+	4
6	4500	9	+	3
5	4000	6,5	-	-
5,5	4500	8,25	+	3
6	4000	9	+	4
5	5000	8,3	-	-
6	4500	9	+	4

Tabelle 2a:

Untersuchungsergebnisse bei Bestimmung der Effekt-Dosis (E.D.) von einer 3% igen Xylonestlösung mit Adrenalinzusatz 1 : 300 000 in der Reihenfolge der Versuche am Kaninchen.

Zusammengefaßt ergibt sich daraus, wie Tabelle 2b zeigt, daß bis zu einer Dosis von 4 ml/ 3 kg Körpergewicht keine Reaktion bei den Tieren eintrat. Bei 5 ml/ 3 kg Körpergewicht zeigte nur eines von vier Versuchstieren Streckkrämpfe. Bei einer Dosis von 5,5 ml/ 3 kg Körpergewicht traten wieder Streckkrämpfe ein. Deshalb wurde die toxi-

sche Dosis bei 5,5 ml/ 3 kg Körpergewicht angenommen.

Dosis in ml/3 kg Körpergewicht	Zahl der Versuche	Reaktion	
		-	+
4	1	1	-
5	4	3	1
5,5	1	-	1
6	4	-	4

Tabelle 2b:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 2a.

3. Versuchsreihe

In der 3. Versuchsreihe wurde eine 3% ige Xylonestlösung mit einem Adrenalinzusatz 1 : 80 000 geprüft.

Tabelle 3a enthält die Ergebnisse in der Reihenfolge der Versuche.

Dosis in ml/3 kg Körpergew.	Körpergew. in g	Injizierte Menge in ml	Reaktion	Latenzzeit in min
3	3050	3	-	-
4	3050	4	-	-
5	3100	5,2	+	3
4,5	2500	3,75	-	-
5	3500	5,8	+	3
4,5	2100	3,2	-	-

Tabelle 3a:

Untersuchungsergebnisse bei Bestimmung der Effekt-Dosis (E.D.) von 3% iger Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin-zusatz beim Kaninchen.

Dosis in ml/3 kg Körper- gewicht	Zahl der Versuche	Reaktion	
		-	+
3	1	1	-
4	1	1	-
4,5	2	2	-
5	2	-	2

Tabelle 3b:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 3a.

Tabelle 3b zeigt, daß bis zu einer Dosis von 4,5 ml/ 3 kg Körpergewicht bei den Tieren keine Reaktionen zu erkennen waren. Alle Tiere, die eine Dosis von 5 ml/ 3 kg Körpergewicht erhalten hatten, zeigten die typischen Intoxi-kationssymptome. Es wurde daher eine E.D. bei 5 ml/ 3 kg Körpergewicht angenommen.

4. Versuchsreihe

In der 4. Versuchsreihe wurde eine 2% ige Lidocainlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz geprüft.

Die Tabelle 4a enthält die Daten in der Reihenfolge der Versuche.

Dosis in ml/3 kg Kör- pergewicht	Körper- gewicht in g	Injizierte Menge in ml	Reaktion	Latenzzeit in min
3	4500	4,5	-	-
4	4000	5,2	+	3
4	5000	6	+	3
3,5	4000	4,6	+	3
3	4500	4,5	+	3
2	4500	3	-	-

Tabelle 4a :

Untersuchungsergebnisse bei Bestimmung der E.D. von 2% iger Lidocainlösung mit Adrenalinzusatz 1 : 80 000 in der Reihenfolge der Versuche.

Zusammengefaßt ergibt sich, wie Tabelle 4b zeigt, daß bei einer Dosis von 2 ml/ 3 kg Körpergewicht die Versuchstiere keine Intoxikationserscheinungen zeigten. Bei 3 ml/ 3 kg Körpergewicht ergab sich bei den Tieren je eine positive Reaktion, eine typische Intoxikation und eine negative Reaktion. Bei 3,5 ml / 3 kg und bei 4 ml/ 3 kg Körpergewicht zeigten alle Tiere nach 3 Minuten Streckkrämpfe und Seitenlage. Daher wurden 3,5 ml/ 3 kg als E.D. angenommen.

Dosis in ml/3 kg Kör- pergewicht	Zahl der Versuche	Reaktion	
		-	+
2	1		-
3	2		
3,5	1	-	1
4	2	-	2

Tabelle 4b:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 4a.

Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 34 Versuche durchgeführt, um die Effekt-Dosis von Xylonest bei verschiedenen Konzentrationen und verschiedenem Adrenalinzusatz im Vergleich mit Lidocain zu prüfen.

Die durch die Versuche ermittelten Ergebnisse lauten für die einzelnen Lösungen:

Lösung	E.D in ml/ 3 kg Körpergewicht
2% Xylonest mit 1 : 450 000 Adrenalin	6,5
3% Xylonest mit 1 : 300 000 Adrenalin	5,5
3% Xylonest mit 1 : 80 000 Adrenalin	5
2% Xylonest mit 1 : 80 000 Adrenalin	3,5
2% Novocain mit 1 : 50 000 Adrenalin	5,5

Tabelle 5:

Zusammenfassung der Ergebnisse im Vergleich zu Novocain (HARNISCH) und Lidocain (Eigene Untersuchung)

Quaddelversuche

Die Quaddelversuche wurden am menschlichen Unterarm durchgeführt.

Insgesamt wurden 32 Versuche gemacht.

Es sollten dadurch folgende Eigenschaften des Xylonest geklärt werden:

1. Latenzzeit
2. Ausdehnung und Tiefe der Anämie
3. Ausdehnung der Anästhesie
4. Dauer der Anämie und Anästhesie
5. Reaktive Hyperämie

Die Ergebnisse sollen mit denen des Lidocain verglichen werden.

Drei Lösungen wurden geprüft:

1. Lösung A : 3% Xylonest mit Adrenalinzusatz 1 : 300 000
2. Lösung B : 3% Xylonest mit Adrenalinzusatz 1 : 80 000
3. Lösung C : 2% Lidocain mit Adrenalinzusatz 1 : 80 000

Die Versuche wurden auf 3 Personen beschränkt.

Bei jeder Versuchsperson kamen alle 3 Lösungen zur Untersuchung. In einer Versuchsreihe wurde in den rechten Unterarm Xylonest mit einem Adrenalinzusatz 1 : 80 000 und am linken Unterarm Lidocain subkutan injiziert.

In der nächsten Versuchsreihe wurde rechts Xylonest mit einem Adrenalinzusatz 1 : 300 000 injiziert, links wurde Lidocain verwandt.

In der 3. Versuchsreihe schließlich wurden beide Lösungen mit verschiedenem Adrenalinzusatz, je an einem Arm, zum Vergleich appliziert.

Lösung A wurde zwölfmal getestet, die Lösungen B und C wurden je zehnmal geprüft.

Methodik

An der Ventralseite des Unterarms wurde eine Stelle gewählt, in deren Nähe keine Gefäße erkennbar waren. Meist war es in der Mitte zwischen Ellenbogen und Handgelenk. An dieser Stelle wurde die Haut mit Alkohol abgerieben und danach eine Menge von 0,2 ml der Testlösung intrakutan injiziert.

Zur Injektion wurde eine 1 ml Rekordspritze mit 100 Teilstrichen, je = 1/100 ml (Tuberkulinspritze), mit einer Kanüle Nr. 16 verwandt. Die Spitze der Kanüle wurde zuvor kurzgeschliffen und geschärft. Eine unscharfe Kanüle würde die Injektion nicht nur erschweren, sondern auch schmerzhaft machen. Außerdem wird die Haut zerrissen und dadurch eine stärkere Hyperämie verursacht.

Die oben angegebene Kanülenstärke wurde gewählt, da (nach HARNISCH) eine dünnere Kanüle einen zu starken Druck beim Injizieren erfordert. Dadurch kann es bei der verwendeten Spritzenart leicht zum Entweichen von Injektionslösung zwischen Spritzenkolben und Zylinder kommen, wodurch Ungenauigkeiten bezüglich der injizierten Menge resultieren. Eine dickere Kanüle dagegen würde die intrakutane Injektion erschweren.

Bei der Injektion ist zu beachten:

Die Testlösung muß in der Cutis und nicht im darunterliegenden lockeren Bindegewebe deponiert werden. Daher muß die Kanüle möglichst parallel zur Oberfläche eingeführt werden.

Es muß tatsächlich die gesamte zu injizierende Menge in die Cutis gelangen, d.h. es darf nichts nebenbeifließen.

Um etwaiges Abfließen der Lösung zu vermeiden, muß:

- a) Die Injektion mit mäßigem Druck erfolgen, damit die Lösung nicht zwischen Kanüle und Spritzenkonus entweicht.

- b) Die Injektion langsam durchgeführt werden, da sonst etwas von der Lösung an der Einstichstelle beim Herausziehen der Kanüle abfließen könnte.

Das Deponieren der Lösung erfolgte also langsam und unter mäßigem Druck. Es wurden in der Regel 50 - 60 Sekunden für jede Injektion benötigt.

Gleich nach Beendigung der Injektion wurde mit den Aufzeichnungen zur Anästhesie und Anämie begonnen. Der Eintritt der Anästhesie wurde durch den Stich mit einer zahnärztlichen Sonde ermittelt. Die Ausdehnung der Anästhesie wurde ebenfalls mit einer spitzen Sonde und mit Hilfe eines Zirkels gemessen. Gleichzeitig war die Ausdehnung der Anämie zu messen und ihre Tiefe zu beobachten.

Die Ausbreitung der Anästhesie wurde auf einer Linie von proximal nach distal gemessen. Der Umfang der Anämie wurde senkrecht dazu, also von rechts nach links, bestimmt. Es ist sinnvoll so zu verfahren, da die durch wiederholte Sondenstiche verursachte Hyperämie die Beurteilung der Begrenzung der Anämie, sowie der reaktiven Hyperämie, erschweren können. Schließlich mußte die Dauer der Anämie und Anästhesie und der Eintritt der reaktiven Hyperämie registriert werden.

Da bei derselben Versuchsperson u. derselben Lösung in den einzelnen Versuchen Abweichungen in den Ergebnissen beobachtet wurden, mußte:

1. Die Zahl der Versuchspersonen beschränkt werden (Die Versuche wurden bei 3 Personen durchgeführt).
2. Das Ergebnis als Mittelwert angegeben werden.

16mm = 1 cm

1000 = 100 Min

4

3

2

1

1000 m

Hyperämie

500

650

520

400

300

200

100

50

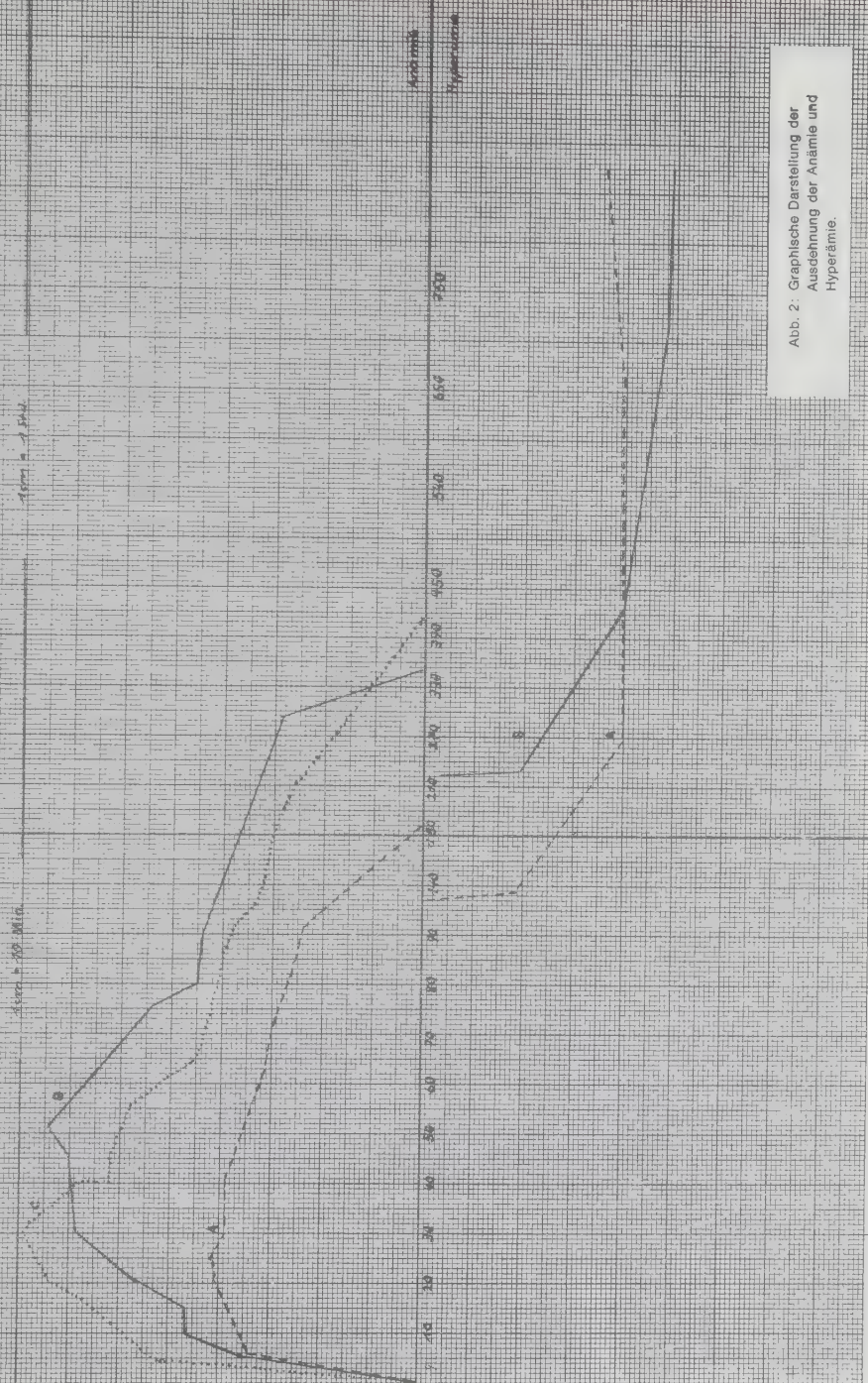
20

10

5

0

Abb. 2: Graphische Darstellung der Ausdehnung der Anämie und Hyperämie.



Beobachtungen und Ergebnisse

Nach der Injektion war eine Quaddel von etwa 5 mm Durchmesser zu erkennen. Von der Quaddel ausgehend breitete sich die Anämie aus. Bei der Anämie zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den 3 Lösungen, nicht nur bezüglich der Ausdehnung und Dauer, sondern auch hinsichtlich der Tiefe der Anämie.

Bei Lidocain war eine starke Blässe mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung zu erkennen. Die Anämietiefe blieb auch bei Verschwinden der Hautblässe unverändert. Bei Lösung B (3% Xylonest und 1 : 80 000 Adrenalinzusatz) war die Anämietiefe in den ersten 90 Minuten genau so stark wie bei Lidocain (Abb. 2a). Mit dem Rückgang der Ausdehnung der Hautblässe jedoch war gleichzeitig eine Verringerung der Anämietiefe zu beobachten (++).

Bei Lösung A (3% Xylonest und 1 : 300 000 Adrenalinzusatz) war die Anämietiefe von vornherein schwächer als bei den beiden anderen Lösungen (++), auch die Abgrenzung gegen die Umgebung nicht so deutlich. Bei Abklingen der Ausdehnung der Anämie verhielt sich Lösung A wie Lösung B, d.h. nach bestimmter Zeit (40 Minuten) veränderte sich die Anämietiefe von (++) zu (+).

Bemerkenswert ist, daß in 2 Fällen, bei denen Xylonest mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz injiziert wurde, im Anschluß an die Injektion keine Anämie eintrat, sondern Hyperämie. Die Hyperämie dauerte etwa 20 Minuten an und wurde dann von einer schwachen Anämie abgelöst.

Bezüglich der Ausdehnung der Anämie ergab sich ein wesentlicher Unterschied nur zwischen Lösung A einerseits und den Lösungen B und C andererseits. Die maximale Ausdehnung der Anämie betrug bei Lösung A 22 mm im Durchmesser (Mittelwert von 12 Untersuchungen auf der Haut des Unterarmes). Für Lösung B wurden 36 mm und für Lösung C 38 mm als Mittelwert für die maximale Ausdehnung der Anämie ermittelt.

Lösung	Zahl der Versuche	Maximale Ausdehnung der Anämie in mm	Dauer der Anämie in min
3% Xylonest + 1:300 000 Adrenalinzus.	12	22	149
3% Xylonest + 1:80 000 Adrenalinzus.	10	36	306
2% Lidocain + 1:80 000 Adrenalinzus.	10	38	359

Tabelle 6:

Untersuchungsergebnisse (Mittelwert) zur Bestimmung der Ausdehnung, der Tiefe und der Dauer der Anämie auf der Haut des Unterarmes (Quaddelversuch).

In Bezug auf die Dauer der Anämie konnte ein großer Unterschied zwischen Lösung A und den beiden Lösungen B und C festgestellt werden. Die Untersuchung ergab für Lösung A eine verhältnismäßig kurze Anämiedauer von 149 Minuten im Vergleich zu 306 Minuten für Lösung B und 359 Minuten für Lösung C (Tabelle 6).

Im Laufe des Abklingens der Anämie zeigte sich da, wo Xylonest injiziert worden war, eine typische Reaktion, nämlich , eine reaktive Hyperämie.

Nach 120 Minuten bei Lösung A und 230 Minuten bei Lösung B, bildete sich in der Mitte der anämischen Zone eine hyperämische Insel (Abb. 2b). Diese Insel breitete sich gegen den Rand der anämischen Zone aus, so daß die Anämie nur als ein schmaler Rand um die Hyperämie blieb.

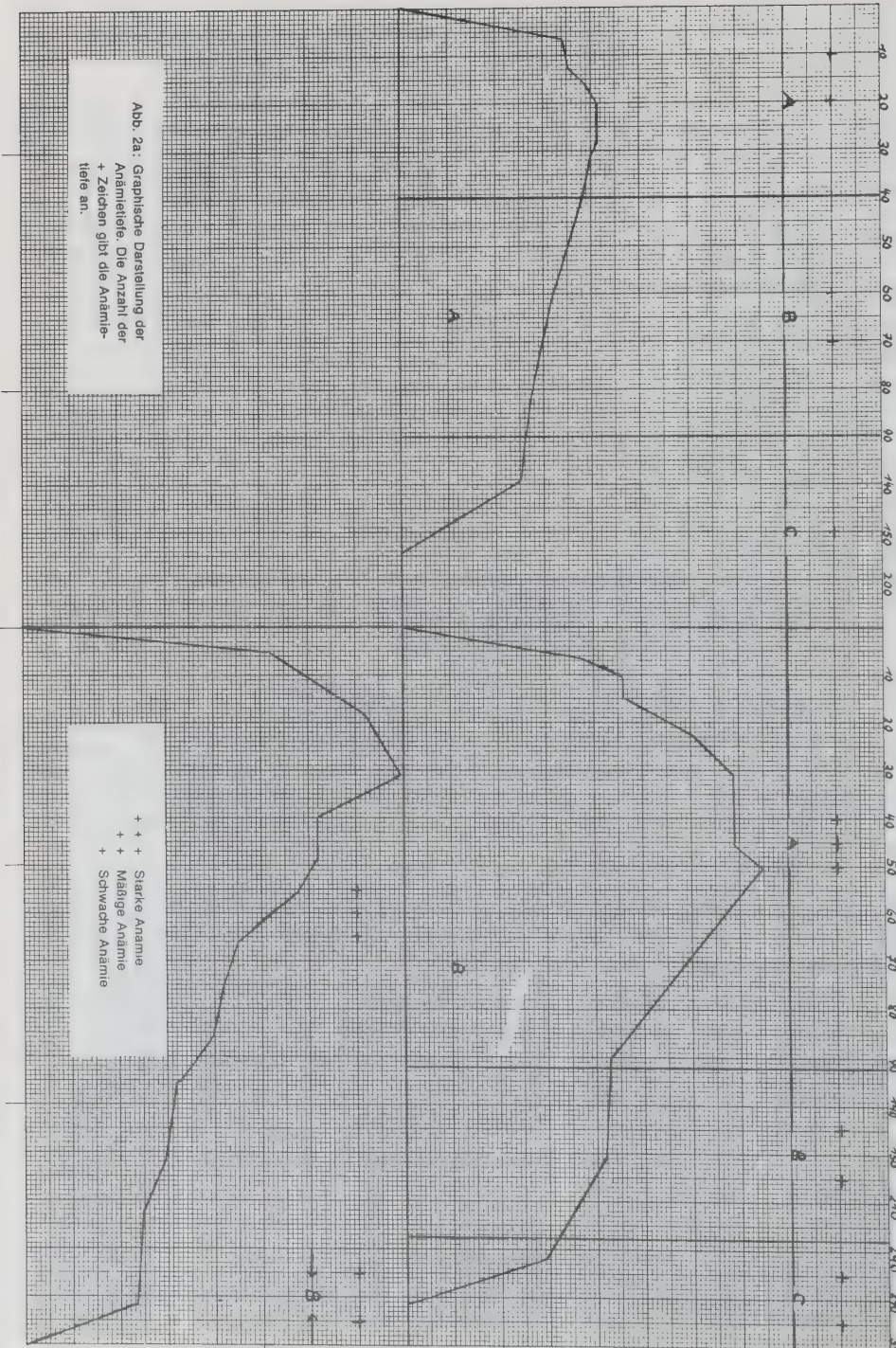


Abb. 2a: Graphische Darstellung der Anämietiefe. Die Anzahl der + Zeichen gibt die Anämietiefe an.

++++ Starke Anämie
 +++ Mäßige Anämie
 + Schwache Anämie

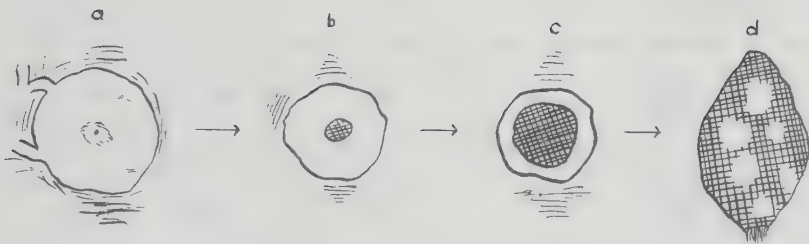


Abb. 2b: Übergang von der Anämie zur reaktiven Hyperämie.

Die reaktive Hyperämie erreichte ihre maximale Ausdehnung und Tiefe nach etwa 6 Stunden und dauerte über 10 Stunden.

Anästhesie

Lösung	Zahl der Versuche	Zeit bis zur max. Ausdehnung in min	Maximale Ausdehnung in mm	Dauer in min
3% Xylonest + 1:300 000 Adrenalinzus.	12	38	32	156,5
3% Xylonest + 1:80 000 Adrenalinzus.	10	36	40	341
2% Lidocain + 1:80 000 Adrenalinzus.	10	38	37,5	398

Tabelle 7:

Untersuchungsergebnisse zur Bestimmung des Grades der Anästhesie im Quaddelversuch (Mittelwert).

Alle 3 Lösungen zeichneten sich ohne Unterschied durch raschen Anästhesieeintritt aus. Die sofort nach Beendigung der Injektion durchgeführte Sondenprobe zeigte, daß der Eintritt der Anästhesie bereits erfolgt war. Die Ausbreitung der Anästhesie (Abb. 3) verlief bei allen Lösungen gleich. Nach 5 Minuten hatte die Anästhesie eine Ausdehnung von 15 mm erreicht. Die Ergebnisse bezüglich der maximalen Ausdehnung und der Dauer der Anästhesie sind aus Tabelle 7 ersichtlich. Die maximale Ausdehnung der Anästhesie wurde in einer Zeit von 32 bis 38 Minuten erreicht. Zeitlich gesehen ist also kein nennenswerter Unterschied zwischen den ein-

zeln Lösungen vorhanden. Auch bezüglich der Ausdehnung der Anästhesie, die maximal 32 bis 38 mm betrug, erbrachte die Untersuchung keine wesentlichen Unterschiede.

Lediglich bei der Dauer der Anästhesie zeigte sich eine große Differenz. Bei Lösung A dauerte die Anästhesie 156,5 Minuten, d.h. die Anästhesiedauer war etwa 3 Stunden kürzer als bei Lösung B und etwa 4 Stunden kürzer als bei Lösung C (Lidocain). Die Anästhesiedauer der Lösung B betrug 341 Minuten und war damit etwa 1 Stunde kürzer als bei Lösung C.

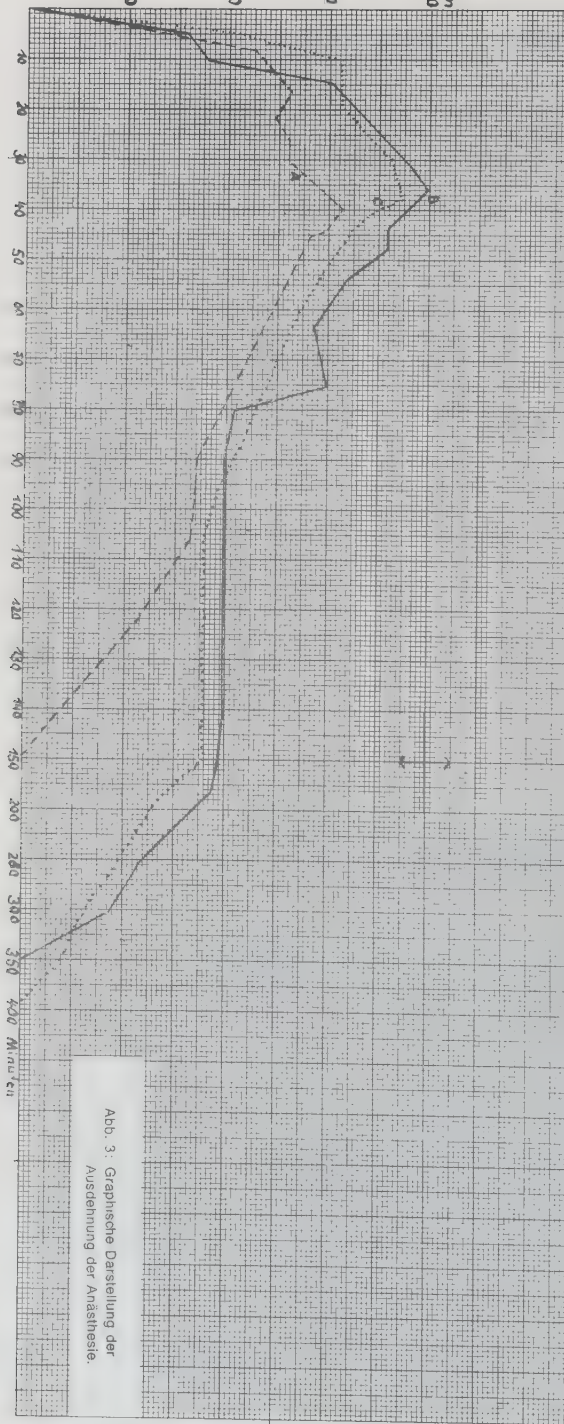
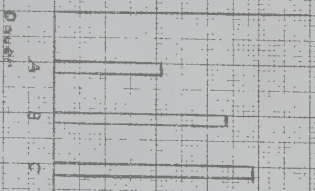
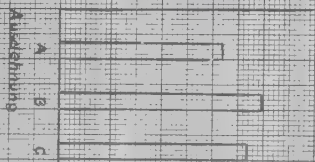


Abb. 3. Graphische Darstellung der Ausdehnung der Anästhesie.

Klinische Überprüfung

Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial bestand aus insgesamt 1017 Patienten der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, im Alter von 16-78 Jahren. Davon waren 685 männlichen und 332 weiblichen Geschlechts. Es handelte sich um 125 stationäre und 892 ambulante Patienten.

Die Operationen setzten sich aus Eingriffen verschiedenen Umfanges zusammen, die in 4 Gruppen eingeteilt wurden.

Art und Zahl der operativen Eingriffe sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Art der Operation	Zahl der Fälle	
	Oberkiefer	Unterkiefer
<u>Gruppe I</u>		
Entfernung kleiner Tumoren		31
<u>Gruppe II</u>		
Extraktionen		
a) einwurzelig	86	142
b) mehrwurzelig	182	271
<u>Gruppe III</u>		
Frakturversorgung		85
<u>Gruppe IV</u>		
Revision	13	9
Chirurgische Blutstillung	7	5

Fortsetzung der Tabelle

Art der Operation	Zahl der Fälle	
	Oberkiefer	Unterkiefer
Operative Entfernung von verlagerten Zähnen		
a) Eckzähne	7	-
b) Weisheitszähne	18	87
Apikale Osteotomie	29	-
Zysten-Operationen	17	11
Plastische Deckung bei Antrumperforation	5	
Radikaloperation der Kieferhöhle nach " Caldwell - Luc "	2	

Zur Untersuchungen kamen folgende Lösungen :

1. Lösung A : 3% ige Xylonestlösung mit Adrenalinzusatz 1 : 300 000 (zu untersuchende Lösung).
2. Lösung B : 3% ige Xylonestlösung mit Adrenalinzusatz 1 : 80 000 (zu untersuchende Lösung).
3. Lösung C : 2% ige Lidocainlösung mit Adrenalinzusatz 1 : 80 000 (als Vergleichslösung).

Methodik

Die operativen Eingriffe wurden im allgemeinen ohne Prämedikation durchgeführt. Nur den 24 Patienten mit Frakturen wurde eine Mischspritze verabfolgt.

Sie enthält:

Dolantin	100,00 mg
Atosil	50,00 mg
Atropin	0,0005 mg

und sie wurde 1/2 Stunde vor der Operation gegeben.

Für die vorliegende Untersuchung ist es von Bedeutung, daß besonders bei der Mandibularanästhesie, eine zuverlässige, zumindest aber immer dieselbe, Injektionstechnik angewandt wird. Die Mandibularanästhesie erfolgt immer nach der direkten Methode nach LINDEY. Nach geradliniger Einführung der Kanüle in den Sulcus mandibularis wurde zunächst ein Depot für den Nervus alveolaris inferior gesetzt. Beim Zurückziehen der Kanüle wurden dann etwa 0,5 ml der Anästhesielösung zur Betäubung des N. lingualis entleert. Zur Ausschaltung des N. buccalis wurde an entsprechender Stelle erneut eingestochen und ein Depot von etwa 0,5 ml gesetzt.

Um eine intravasale Injektion der Lösung zu vermeiden, wurde in allen Fällen vor der Deponierung der Lösung aspiriert.

Die Injektion erfolgte in allen Fällen in einer Zeit von etwa einer Minute. Die operativen Eingriffe erfolgten sofort nach dem Eintritt der anästhetischen Wirkung.

Anästhesie und Operation wurden von 2 verschiedenen Personen durchgeführt, so daß der Operateur nicht wußte, welches Anästhetikum angewandt wurde. Die Eigenschaften des neuen Anästhetikums waren dem Operateur nicht bekannt. Die Dauer der Operationen war unterschiedlich. Sie betrugen von 5 Minuten bei einfachen Extraktionen bis zu 2 Stunden bei Frakturen.

Alle Patienten wurden im Liegen operiert.

Die Ergebnisse sind in Tabellen registriert.

Sie erfassen:

Name, Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand des Kranken.

Anästhetikum, Art der Anästhesie, Menge des Anästhetikums,

Art der Operation, Latenzzeit, Erfolg und Dauer der Anästhesie, Anämiegrad und Komplikationen.

Eine genaue Anamnese wurde aufgenommen:

Blutungsneigung, allgemeine Reaktionen auf Lokalanästhesie (Allergie), Mißerfolge bei bestimmten Lokalanästhetika.

Bei der Nachuntersuchung operativer Eingriffe interessieren:

Nachblutungen, Hämatome, Oedeme, Störungen der Wundheilung (Dry socket), Nachschmerzen.

Untersuchung der Latenzzeit

Die Latenzzeit umfaßt die Zeit von Beginn der Injektion bis zum Eintritt der Anästhesie. Sie setzt sich zusammen aus der Injektionszeit (1 Minute) und der Zeit vom Ende der Injektion bis zum Eintritt der Anästhesie. Der Eintritt der Anästhesie wurde durch den Stich mit einer zahnärztlichen Sonde geprüft. Mit der Sondenprobe wurde sofort nach Beendigung der Injektion begonnen. Die Kontrolle wurde jede halbe Minute bis zum Eintritt der Anästhesie wiederholt. Bei der Sondenprobe muß mit der Sonde in die Gingiva gestochen werden, bis auf den Knochen.

Zur Prüfung des Anästhesieeintrittes mit Hilfe der Sondenprobe wurden folgende Stellen ausgewählt:

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. Bei Infiltrationsanästhesie | Probe im Injektionsbereich |
| 2. Bei Mandibularanästhesie | Probe am Eckzahn |

- | | |
|------------------------------|--|
| 3. Bei Tuberanästhesie | Probe am 2. Molaren
buccal |
| 4. Anästhesie des N.pal.maj. | Probe am 2. Praemo-
laren palatinal |

Nur bei der Mandibularanästhesie lassen sich 2 Stufen des Anästhesieeintrittes unterscheiden:

1. Der Beginn der anästhetischen Wirkung macht sich durch " Kribbeln " in der Unterlippe und der Zunge bemerkbar.
2. Die 2. Stufe ist erreicht, wenn bei der Sondenprobe am Eckzahn die Schmerzempfindung ausgeschaltet ist.

Die für die 100 % ermittelten Ergebnisse werden als Prozentzahl aller Fälle, die eine bestimmte Latenzzeit hatten, angegeben. Die Ergebnisse werden für jede Anästhesieart getrennt in Tabellen zusammengefaßt. Bei den Kieferfrakturen soll der Vergleich mit den Ergebnissen bei Lidocain herausgearbeitet werden.

Zur Untersuchung der Anästhesietiefe

Nach der Bestimmung des Zeitpunktes des Eintrittes der Anästhesie wurde die Tiefe der anästhetischen Wirkung untersucht.

Bei den einzelnen operativen Eingriffen ist mit unterschiedlicher Schmerzintensität zu rechnen, je nachdem, ob es sich um einfache Extraktionen, um Eingriffe an den Weichteilen oder am Knochen handelt. Abgesehen davon, können das Stadium der Erkrankung oder bestimmte operative Manipulationen, erhöhte Schmerzhaftigkeit bedingen, so z.B.:

1. Extraktionen bei Paradontitis oder Pericoronitis
2. Curettage entzündlicher Granulationen (apicale Osteotomie)
3. Zystenbalgentfernung

4. Reposition einer Fraktur

Zur Bestimmung der Anästhesietiefe wurden die operativen Eingriffe entsprechend dem Umfang des Eingriffes in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe: Entfernung kleiner Tumoren (Weichteiloperation)
2. Gruppe: Einfache Extraktionen
3. Gruppe: Eingriffe, die mit Lappenbildung und Knochenabtragung verbunden sind

Dazu wurden gerechnet:

- a) Operative Entfernung verlagelter Zähne
- b) Apicale Osteotomien
- c) Revisionen
- d) Plastische Deckungen von Mund-Autrumfisteln
- e) Zystenoperationen
- f) Radikale Operationen der Kieferhöhle nach CALDWELL - LUC

Bezüglich der ermittelten Anästhesietiefe wurden die Ergebnisse in 4 Kategorien aufgeteilt:

1. Anästhesieerfolg
2. Ausreichende Anästhesie:
Die Patienten klagten über geringfügige Schmerzen. Weitere Gaben des Anästhetikums waren aber nicht erforderlich.
3. Partieller Erfolg:
Hier mußte zusätzlich, um Schmerzfreiheit zu erreichen, Anästhetikum nachinjiziert werden.
4. Mißerfolg der Anästhesie:
Trotz weiterer Verabfolgung des Anästhetikums klagten die Patienten über Schmerzen.

Die Ergebnisse werden innerhalb jeder Operationsgruppe als Prozentzahl für jede Kategorie angegeben.

Zur Bestimmung der Dauer der Anästhesie

Die Dauer der Anästhesie wurde in der Hauptsache bei stationären Patienten bestimmt. Nach Beendigung der Operation wurde jeweils alle 10 Minuten eine Sondenprobe durchgeführt. Die Anästhesiedauer wurde bei allen 3 Lösungen und bei folgenden Anästhesiearten geprüft:

1. Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer (im Bereich des lateralen Schneidezahnes).
 2. Leitungsanästhesie im Oberkiefer (Tuberanästhesie im Bereich des 1. Molaren).
 3. Leitungsanästhesie im Unterkiefer (im Bereich des Eckzahnes).
- (In Klammern die Prüfungsstellen)

Die Ergebnisse sind als Mittelwert angegeben.

Zur Untersuchung des Grades der Anämie

Bei der ersten routinemäßigen Anwendung der Xylonestlösung mit Adrenalinzusatz 1:300 000 fiel auf, daß es zu keiner befriedigenden Blutleere im Operationsgebiet kam. Außer der Sicherung dieser Beobachtung war durch die Untersuchung zu klären, ob bei höherer AdrenalinKonzentration, d.h. bei Xylonestlösung B (Xylonest + Adrenalin 1:80 000) bessere Resultate bezüglich der Anämie erreicht werden. Beide Lösungen wurden im Blindtest geprüft.

Die bei der Operation gemachten Beobachtungen gliedern sich in 2 Gruppen:

1. Befriedigende Blutleere im Operationsgebiet
2. Unzureichende Blutleere im Operationsgebiet

Bei den Ergebnissen ist zu berücksichtigen, ob eine Entzündung im Operationsgebiet vorhanden war.

Zur Untersuchung der Verträglichkeit

Bezüglich der Verträglichkeit wurde keine besondere Untersuchungsmethode angewandt. Die Patienten wurden während und nach der Injektion untersucht, um Komplikationen oder Nebenwirkungen festzustellen.

Ergebnisse

Ergebnisse zur Bestimmung der Latenzzeit

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Patienten	Zahl in %		
			b.z. 1 min	b.z. 2 min	b.z. 3 min
Infiltration					
a)Oberkiefer	A	76	96	4	-
	B	75	97	3	-
	C	56	95	5	-
b)Unterkiefer	A	34	82	15	3
	B	25	84	16	-
	C	28	82,5	14	3,5

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Patienten	Zahl in %			
			b.z. 2 min	b.z. 2,5 min	b.z. 3min	b.z. 4min
Leitung						
a)Oberkiefer Tuber- anästhesie	A	85	89	9	2	-
	B	80	90	7,5	2,5	-
	C	73	87	10	3	-
b)Unterkiefer	A	91	23	71,5	5,5	-
	B	89	21	71	8	-
	C	89	2	7	87,5	3,5

Tabelle Nr.8 :

Latenzzeit bei Anästhesie im Ober-und Unterkiefer

Bei Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer trat die Anästhesie in über 90% der Fälle bei allen 3 Lösungen etwa nach

-38-

1 bis 2 Minuten ein. Im Unterkiefer war der Prozentsatz des Anästhesieeintritts bei allen 3 Lösungen etwas niedriger. Bei Leitungsanästhesie im Oberkiefer zeigte sich bei der Mehrzahl der Fälle eine Latenzzeit von 2 Minuten. Dabei war die Latenzzeit bei allen Lösungen bei der Betäubung des N. palatinus major kürzer als bei der Tuber - und Infraorbitalanästhesie.

Bei der Mandibularleitungsanästhesie betrug die Latenzzeit bei Xylonest 2,5 Minuten, bei Lidocain dagegen 3 bis 3,5 Minuten. Bezüglich der 2 Stufen des Anästhesieeintritts bei Mandibularleitungsanästhesie zeigte sich, daß der Anfang der Anästhesie (" Kribbeln " in der Unterlippe ") meistens bei Xylonest nach 1 Minute eintrat, d.h. bei Xylonest vor dem durch Sondenprobe ermittelten Anästhesieeintritts. Bei Lidocain war der Anfang des Anästhesieeintritts nach 2 Minuten.

Ergebnisse zur Untersuchung der Anästhesietiefe

Die Ergebnisse wurden entsprechend den 4 Operationsgruppen aufgeteilt.

1. Erste Gruppe

Entfernung kleiner Tumoren (Weichteiloperation)

Zur Untersuchung der Anästhesietiefe des Xylonest (Lösung A und B). Bei Weichteiloperationen wurde in 19 Fällen Lösung A, in 12 Fällen Lösung B appliziert. Bei den Operationen handelte es sich um die Entfernung kleiner gutartiger Tumoren (Fibrome, Papillome und Hyperplasie) der Gingiva im Bereich der Zunge, des Vestibulums, der Wangen und Lippen. Die Eingriffe wurden ausschließlich in Infiltrationsanästhesie durchgeführt. Die Untersuchung erbrachte für die beiden Lösungen in allen Fällen vollständige Anästhesie.

2. Zweite Gruppe

Einfache Extraktion einwurzeliger und mehrwurzeliger Zähne

Tabelle Nr.9:

Erfolgsquote bei Extraktion von Zähnen

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Patienten	a	Zahl b	in % c	d
Infiltration						
Oberkiefer	A	48	96	4	-	-
	B	51	94	6	-	-
	C	48	94	4	2	-
Unterkiefer	A	41	93	7	-	-
	B	30	93	7	-	-
	C	32	97	3	-	-

Leitungs-
anästhesie u.
Infiltrations-
anästhesie

Oberkiefer	A	53	96	4	-	-
	B	48	96	4	-	-
	C	40	95	5	-	-
Unterkiefer	A	120	95	4	1	-
	B	127	95	5	-	-
	C	73	91,5	3,5	2,5	2,5

Erklärung:

- a) Anästhesieerfolg
- b) ausreichende Anästhesie
- c) teilweise Anästhesie
- d) keine Anästhesie

Tabelle 9:

Erfolgsquote bei der Extraktion von Zähnen

Die Unterteilung nach einwurzeligen und mehrwurzeligen Zähnen zeigte keine Unterschiede. Deshalb wurden die Ergebnisse für beide zusammengefaßt.

Bei den Extraktionen wurde bei allen Anästhesieformen eine hohe Erfolgsquote (91,5 - 97%) ohne wesentliche Unterschiede für die einzelnen Lösungen ermittelt. Die Fälle der Gruppe b sind in der Mehrzahl mit akuten Entzündungserscheinungen verbunden, Periodontitis, Pericoronitis. Die Patienten gaben geringfügige Schmerzen an. Objektiv ließ sich jedoch nicht feststellen, ob es sich um unzureichende Anästhesie oder um Überempfindlichkeit der Patienten handelte. Unzureichende Anästhesie (Gruppe c) wurde selten, jedoch häufiger als bei Lidocain, als bei Xylonestlösungen beobachtet. Mißerfolge gab es nur bei Lidocain, und zwar in 2,5% der Fälle bei einer Anästhesieart (Leitungsanästhesie des N. mandibularis).

Eine bemerkenswerte Beobachtung konnte bei 12 Patienten gemacht werden, die von Zahnärzten wegen mangelhafter Anästhesie mit Xylocain und anderen Anästhetika überwiesen wurden. Bei diesen Patienten handelte es sich um die operative Entfernung von Molaren. Es ergab sich bei allen Patienten nach der Injektion von Xylonest ein Erfolg, außer in einem Fall, bei dem eine Kombination mit Lachgas notwendig war.

3. Dritte Gruppe

Frakturen

Die 3 Lösungen wurden bei 95 Patienten geprüft. Zehn von ihnen erhielten eine Prämedikation, deren Ergebnisse ausgeschlossen wurden.

Der Oberkiefer war dabei in nahezu allen Fällen in ausreichender Anästhesietiefe, dadurch wurde das Einbinden der intraoralen Schiene schmerzfrei ermöglicht. Bei der Infil-

trationsanästhesie im Oberkiefer war der Erfolg besonders hoch (100% bei allen 3 Lösungen). Sonst ergab sich jedoch statistisch kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle 10:

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Patienten	a	Zahl in %			d
Infiltration							
O.K.	A	59	100	-	-	-	
	B	59	100	-	-	-	
	C	65	100	-	-	-	
Tuber-anästhesie							
	A	49	96	-	4	-	
	B	49	98	-	2	-	
	C	53	96	-	4	-	
Leitungs-anästhesie d.N.mandibularis							
	A	59	94	4	2	-	
	B	59	94	4	-	2	
	C	59	92	4	2	2	

Tabelle 10:

Erfolgsquote bei Frakturfällen.

Bei der Mandibularanästhesie war die Erfolgsquote des Lidocain 9% niedriger als bei Xylonest mit derselben Adrenalin-konzentration. Hinsichtlich der Mißerfolge zeigten sich bei Lösung A keine, bei Lösung B nur 1% und bei Lidocain 2%. Diese Ergebnisse betreffen jedoch nur die Anästhesietiefe bei Einbindung der Schienen.

Tabelle 11:

Erfolgsquote bei der Frakturversorgung nach Mandibularanästhesie.

Lösung	Zahl der Patienten	Erfolgsquote			
		a	b	c	d
A	30	20	5	-	5
B	33	21	7	-	5
C	31	20	5	-	6

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse hinsichtlich der Anästhesietiefe bei der Frakturversorgung einschließlich der Reposition der Fraktur und der Extraktion der im Frakturspalt stehenden Zähne.

Diese Ergebnisse lassen im Vergleich zu den Werten der Tabelle 10 eine geringere Erfolgsquote erkennen und zwar bei allen 3 Lösungen.

Das bedeutet für die Untersuchungen:

Die Unterschiede in den Ergebnissen bezüglich der Anästhesietiefe bei der Frakturversorgung sind durch die unterschiedliche Schmerzintensität bei den einzelnen Verrichtungen bedingt. Der erheblichen Schmerzhaftigkeit bei der Einstellung einer Fraktur usw. sind weder Lidocain noch eine der Xylonestlösungen vollkommen gewachsen. Ein besseres Resultat könnte nur durch Prämedikation erreicht werden.

4. Vierte Gruppe

Mittelgroße operative Eingriffe

Für alle 3 Lösungen ist hier der Prozentsatz der Kategorie b höher als bei den anderen Operationen. Das ist durch die erhöhte Schmerzhaftigkeit der einzelnen Phasen der Operationen, z.B. Ausräumung entzündlicher Granulationen, Zystenbalgenentfernung, bedingt.

Im Unterkiefer ist die Zunahme der Fälle der Kategorie b im Vergleich zu anderen Operationen nicht so erheblich. Eine Erklärung dafür mag sein, daß es sich im Unterkiefer meistens um die Entfernung verlagelter Weisheitszähne, im Oberkiefer dagegen um zum Teil ausgedehntere operative Eingriffe wie Radikaloperationen der Kieferhöhle nach CALDWELL-LUC, operative Entfernung verlagelter Eckzähne handelte.

Bei den Misserfolgen waren entsprechende Unterschiede zu beobachten. Während bei den Operationen im Oberkiefer bei allen 3 Lösungen eine etwa gleich große Misserfolgsquote festzustellen war, traten bei der Operation im Unterkiefer nur bei Lidocain Mißerfolge in Bezug auf Erzielung einer Schmerzfreiheit auf.

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Fälle	Erfolgsquote in %			
			a	b	c	d
Leitungs- u. Infiltrations- anästhesie						
Oberkiefer	A	30	80	14	3	3
	B	42	81,5	16	-	2,5
	C	36	80	13	4	3
Insgesamte Anzahl der Fälle: 108						
Unterkiefer	A	31	94	6	-	-
	B	41	95	2,5	2,5	-
	C	40	95	2,5	-	2,5
Insgesamte Anzahl der Fälle: 112						

Tabelle 12:

Erfolgsquote bei Gruppe 4.

Ergebnisse zur Bestimmung der Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer wurde bei 99 Patienten untersucht. Die Untersuchungen zeigten bei allen eine kürzere Dauer der Anästhesiearten mit der Lösung A (Xylonest mit 1:300 000 Adrenalin) als bei anderen Lösungen. Dieser Unterschied war bei der Infiltrationsanästhesie größer als bei der Leitungsanästhesie.

Art der Anästhesie	Lösung	Zahl der Fälle	Anästhesiedauer
A. Oberkiefer			
Infiltration	A	60	30-40 min
	B	62	60-65 min
	C	70	60-70 min
Leitungsanästhesie	A	55	120-130 min
	B	57	135-140 min
	C	66	135-150 min
B. Unterkiefer			
Leitungsanästhesie des	A	58	190 min
N.alveolaris	B	52	200 min
inf.	C	48	200 min

Tabelle 13:

Anästhesiedauer bei Frakturversorgung

Es zeigt sich ein Unterschied zwischen der Dauer der Anästhesie, wie sie bei Frakturfällen festgestellt wurde, im Vergleich zu den operativen Eingriffen der Gruppe 4. Sie war bei den operativen Eingriffen kürzer.

Diese Beobachtung konnte nur bei der Infiltrationsanästhesie gemacht werden.

Die Dauer der Anästhesie bei den verschiedenen Anästhesiearten ist in Tabelle 13 dargestellt (Frakturen).

Beobachtungen zu dem Anämischen Effekt

Lösung A (3% Xylonest / 1:300 000 Adrenalin)

Schon bei den ersten operativen Eingriffen mit Lösung A entstand der Eindruck, daß die Anämie im Operationsfeld unzureichend ist. Die Untersuchung im Blindtest erbrachte die eklatante Bestätigung dieser Beobachtung.

1. Es wurde Wert darauf gelegt, eine möglichst große Zahl von Operateuren über diesen Punkt berichten zu lassen. Übereinstimmend wurde von allen Operateuren über die durch starke Blutung bedingte Unübersichtlichkeit des Operationsfeldes geklagt.
2. Die Möglichkeit einer stärkeren Blutung durch entzündliche Prozesse im Operationsgebiet wurde berücksichtigt. Es hat sich gezeigt, daß es sowohl im nicht entzündeten wie auch im entzündlichen Gebiet zu erheblichen Blutungen kam.
3. Auffällig war, daß durch zusätzliche Infiltration von 1 - 2 ml der Lösung C in das Operationsgebiet, in den meisten Fällen eine befriedigende Blutleere erreicht werden konnte.

Lösung B (3% Xylonest / 1:80 000 Adrenalin)

Die Untersuchungen zeigten, daß die Blutleere nach einer Anästhesie mit der Lösung B bei 80% der Patienten befriedigend war. Bei 20% der Patienten wurde nur eine schwache Anämie beobachtet. Es war nicht zu ermitteln, ob diese Tatsache von der Lösung abhängig ist oder durch eine akute Entzündung ausgelöst wurde. Eine weitere Injektion von Lidocain brachte keine Besserung.

Beobachtungen zur Verträglichkeit

Es wurden mindestens 4 ml und höchstens 16 ml Xylonestlösung injiziert. Bei der Kombination von Xylonest und Lidocain wurde eine Gesamtmenge von 16 ml nicht überschritten. Allgemein kann gesagt werden, daß bei allen Lösungen die Nebenerscheinungen gering waren. Nur in 2 - 4% der Fälle traten schwache Komplikationen ein. Bei den verwendeten Lösungsmengen waren keine deutlichen Beziehungen zwischen der Menge und den toxischen Erscheinungen bei den Patienten zu erkennen.

Unter den 1017 Patienten, bei denen Xylonest geprüft wurde, waren 24 Fälle, die eine für die Verträglichkeit des Xylonest bei besonderer Anamnese unter Beweis stellen konnten.

Novocainallergie	4 Patienten
Kreislaufstörungen	9 Patienten
Aortenstenose (operiert)	1 Patient
Kollapsneigung	10 Patienten

Bei den Patienten konnte bei der Anästhesie mit Xylonest
(3% Xylonest mit 1:300 000 Adrenalin) ohne jegliche
Komplikationen und mit vollem Anästhesieerfolg operiert
werden .

Diskussion

Die Toxizität, die lokalanästhetische und anämische Wirkung des Xylonest wurde in Tierversuchen und Quaddelversuchen untersucht. Xylonest wurde auch als Anästhetikum bei kleinen und mittelgroßen operativen Eingriffen in der Kieferchirurgie am Patienten geprüft.

Wenn ein auf dem Markt erschienenenes Lokalanästhetikum ein bisher gebräuchliches Standardanästhetikum verdrängen soll, muß es geringere Toxizität und mindestens den gleichen Anästhesiegrad besitzen.

Deshalb beschäftigte sich der erste Teil dieser Untersuchung mit der Bestimmung der Toxizität des Xylonest im Tierversuch.

Es wurde festgestellt, daß die Toxizität der Lokalanästhetika im Bereich des Halses und Kopfes größer ist als am übrigen Kiefer. Diese Beobachtung ist klinisch erwiesen.

Sie wurde von HARNISCH (31) durch Versuche bestätigt.

HORN (34) konnte ebenfalls durch Tierversuche beweisen, daß die Toxizität vom Applikationsort abhängig ist. Die Ursache hierfür ist die starke Durchblutung in diesem Gebiet.

Wir haben es deshalb für wertvoll gehalten, die Toxizität der Xylonestlösungen bei ähnlicher Applikationsweise, wie zahnärztlich üblich, zu prüfen. Die Injektion erfolgte daher in die Umschlagfalte der Oberlippe von Kaninchen.

Nach der von HARNISCH (31) angegebenen Methode, erbrachte die Untersuchung folgende Ergebnisse:

1. 2% Xylonestlösung mit 1 : 450 000 Adrenalin
Effektdosis (E.D.) = 6,5
2. 3% Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalin
Effektdosis (E.D.) = 5,5
3. 3% Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin
Effektdosis (E.D.) = 5

4. 2% Lidocain mit 1 : 80 000 Adrenalin

Effektdosis (E.D.) - 3,5 ml/
3 kg Körpergewicht

Die Ergebnisse zeigen, daß eine 3% ige Xylonestlösung, auch bei gleich hohen Adrenalin Gehalt, weniger Toxizität aufweist, als die Standardlidocainlösung. Diese Ergebnisse entsprechen den Werten von WIEDLING (51), der die Toxizität des Xylonest mit 60% der Toxizität des Lidocain angibt.

1 besteht die Frage, warum die Toxizität des Xylonest geringer ist als die des Lidocain. Ist diese Tatsache durch einen Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit vom Applikationsort oder durch einen Unterschied in der Entgiftungsgeschwindigkeit in der Leber bedingt ?

1. Die Resorptionsgeschwindigkeit vom Applikationsort.

Die Resorptionsgeschwindigkeit des Xylonest und Lidocain wurde von ASTROM und PERSSON (3) durch Bestimmung der Serumkonzentration nach subkutaner Injektion untersucht. Sie konnten feststellen, daß die Resorption bei Xylonest langsamer erfolgt als bei Lidocain. Dieser Unterschied ist größer als bei adrenalin-freien Lösungen, als nach Kombination mit Adrenalin.

2. Die Entgiftungsgeschwindigkeit.

Nach i.v. Injektion wurde festgestellt, daß die Serumkonzentration des Xylonest im Vergleich zum Lidocain zu jedem Zeitpunkt geringer ist. Dieser Unterschied war groß und konnte nicht nur auf Grund der unterschiedlichen Entgiftungsgeschwindigkeit der Leber erklärt werden.

Nach Angaben der Fa. Astra (Hersteller des Xylonest) ist es wahrscheinlich, daß Xylonest schneller und leichter aus der Blutbahn verschwindet, auf Grund einer anderen Verteilung

zwischen Zellen und Intrazellularflüssigkeit. Für diese Annahme sprechen die ersten Ergebnisse einer Reihe noch nicht abgeschlossener Untersuchungen.

Im Quaddelversuch wurden Latenzzeit, Ausdehnung und Dauer der Anästhesie, sowie Eintritt, Ausdehnung und Dauer der Anämie untersucht. In dieser Untersuchungsreihe haben wir eine Konzentration von Xylonest mit 2 verschieden hohen Zusätzen von Adrenalin untersucht, d.h.

1. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalin
2. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin
3. 2% ige Lidocainlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin

Ein Unterschied in der Latenzzeit ließ sich nicht nachweisen.

Hinsichtlich der Ausdehnung der Anästhesie zeigte sich keine signifikante Differenz. Wesentliche Unterschiede ergaben sich in Bezug auf die Dauer der Anästhesie. Bei der 3% igen Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalin war die Anästhesiedauer etwa halb so kurz wie bei der untersuchten Lidocainlösung. Die Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin zeigte auch eine kürzere Anästhesiedauer als das Lidocain mit gleicher AdrenalinKonzentration.

ERIKSSON (12), konnte im Quaddelversuch mit adrenalinfreien Lösungen feststellen, daß Xylonest eine längere Anästhesiedauer als Lidocain hat. Wir haben seine Ergebnisse mit unseren Ergebnissen verglichen. Daraus ergab sich, daß Adrenalin die Anästhesiedauer des Xylonest wie des Lidocain verlängert. Diese Wirkung des Adrenalins ist bei Lidocain stärker als bei Xylonest, so daß Lidocain eine längere Dauer als Xylonest hat, wenn diese Anästhesielösungen mit Adrenalin kombiniert werden. Ohne Adrenalin ist es das Gegenteil, d.h. Xylonest hat eine längere Anästhesiedauer. Dieser Antiadrenalin-Effekt des Xylonest (ASTRA 1) wurde auch bei Untersuchungen des Xylonest in der Dentalanästhesie von

BERLING und BJÖRN (9) bestätigt.

Die Antiadrenalin-Wirkung wurde auch bei der Untersuchung der Anämie beobachtet. Die Untersuchung zur Anämie erbrachte einen wesentlichen Unterschied zwischen den 3 Lösungen in Bezug auf die Dauer und Tiefe (Abb. 2 u. 3). Nach Injektion der Lösung A war die Anämie schwächer als bei den Lösungen B und C. Das ist verständlich, denn bei dieser niedrigen Adrenalin-konzentration kann man keine starke Anämie erwarten. Auffällig aber war der Unterschied zwischen Lösung B und Lösung C. Die Lidocainlösung war in der Anämie stärker. Obwohl der Unterschied nicht groß war, ist es eine bemerkenswerte Beobachtung, da man eine stärkere Anämie nach Lösung B erwartet hätte, und zwar auf Grund der Tatsache, daß Xylonest in seiner vasodilatatorischen Wirkung schwächer als Lidocain ist. Diese Beobachtung läßt vom Antiadrenalin-Effekt des Xylonest sprechen, welcher auch bei den Untersuchungen zur Anästhesiedauer bemerkt wurde.

Die nur bei Xylonest im Quaddelversuch beobachtete starke reaktive Hyperämie könnte für die klinische Anwendung von Bedeutung sein. Eine Erklärung für das Auftreten der reaktiven Hyperämie ist bisher nicht bekannt.

Im letzten Teil dieser Arbeit, klinische Prüfung des Xylonest als Lokalanästhetikum bei 1017 Patienten bei kieferchirurgischen Eingriffen, wurden Latenzzeit, Tiefe, Dauer der Anästhesie und der anämische Effekt, sowie die Verträglichkeit, untersucht.

Hinsichtlich der Latenzzeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Lösungen beobachtet. Die Anästhesie trat bei allen 3 Lösungen rasch ein. Bei der Leitungsanästhesie des N. alveolaris inferior wurden 2 Stufen des Anästhesieeintrittes unterschieden:

1. Das Taubheitsgefühl.

2. Die Ausschaltung der Schmerzempfindung , die durch Sondenprobe festgestellt wurde.

Bei der überwiegenden Zahl der Fälle ergab sich ein Unterschied zwischen den 2 Stufen von etwa 2 Minuten. Als Folge dieser Beobachtung ist es wichtig, daß der Anfang der operativen Eingriffe nach der Sondenprobe erfolgen soll, jedoch nicht nach Angabe der Patienten, daß ein Taubheitsgefühl eingetreten ist.

Ein Unterschied in Bezug auf die Anästhesiedauer zwischen den 3 Lösungen konnte bei Infiltrationsanästhesie der Weichteile festgestellt werden. Lösung A hat die kürzeste Dauer von allen Lösungen. Dieses Ergebnis bestätigt die von BERLING und BJÖRN (4), COWAN (8), GOLDMAN (18) und DAUM (9) angegebenen Ergebnisse. Einen Unterschied gab es jedoch, und zwar war der Wert für die Dauer bei unseren Untersuchungen bei allen Anästhesieformen kürzer.

Eine Erklärung hierfür ist der Unterschied in den Untersuchungsmethoden.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung, daß die Dauer der Anästhesie bei der Infiltrationsanästhesie von der Art des operativen Eingriffes abhängig ist. Bei Frakturfällen oder bei experimentellen Untersuchungen, d.h. ohne operativen Eingriff war die Dauer länger als bei operativen Eingriffen der 4. Gruppe. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist das Absinken der Konzentration der Anästhesie - Lösung durch eine Incision bzw. der Abfluß der Lösung von der Applikationsstelle außerhalb des Gewebes.

Die Untersuchung der Anästhesiedauer bei Frakturfällen erwies sich als eine zuverlässige Methode, da die 2 untersuchten Lösungen bei demselben Patienten zur Anwendung kamen und dadurch individuelle Unterschiede ausgeschlossen wurden.

Alle Lösungen zeigten gute Verträglichkeit. Nur bei 2 - 4 % der Patienten traten geringfügige Nebenerscheinungen auf. Ernste Komplikationen wurden nicht beobachtet. Der Vergleich zu den Ergebnissen von GOLDMAN (18) zeigt, daß er bei 11,4 % der untersuchten Patienten Nebenerscheinungen beobachtet hat. Der Unterschied in den Ergebnissen ist durch folgende Punkte zu erklären:

1. Bei unseren Untersuchungen wurden die Patienten im Liegen operiert.
2. Bei allen Patienten wurde vor der Deponierung der Lösung mit der Spritze aspiriert. Durch diese Maßnahme vor der Injektion kann man eine intravasale Injektion der Lösung vermeiden, und dadurch nicht nur eine bessere Erfolgsquote, sondern auch eine Verminderung von Komplikationen erzielen. Nach HARRIS (32) kann es allgemein bei 3% der Fälle zu einer intravasalen Injektion kommen.

Die gute Verträglichkeit des Xylonest zeigte sich auch bei der Erprobung der Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalin-zusatz bei herzkranken und labilen Patienten. Wegen der niedrigen Adrenalin-konzentration kann man diese Lösung bei allen Fällen anwenden, bei denen sonst die adrenalinfreie Lidocainlösung gewählt wird. Gegen Lidocain ohne Adrenalin-zusatz hat Lösung A folgende Vorzüge:

1. Schnellerer Eintritt der Anästhesie
2. Eine bessere Erfolgsquote (gute, mäßige, keine)
3. Bessere Anämie
4. Längere Anästhesiedauer

Diese Unterschiede zeigt die folgende Tabelle:
(Ergebnisse nach BERLING und BJÖRN (4)).

Lösung	Latenzzeit bis 2 min in %	Erfolgs- quote in %	Dauer in min
3% Xylonest + 1:300 000 Adrenalin	92	100	100
2% Lidocain ohne Adrenalin	87,5	59	60

Tabelle Nr. 15

Auf Grund unserer Ergebnisse können für die verschiedenen operativen Eingriffe die folgenden Lösungen des Xylonest empfohlen werden:

Für die 1. Gruppe (operative Entfernung kleiner Tumoren) und die 2. Gruppe (einfache Extraktionen) hat Lösung A (3% Xylonest mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz) viele Vorzüge gegenüber der untersuchten Lidocainlösung, und zwar:

1. In Bezug auf die Latenzzeit sind beide Lösungen gleich.
2. Die Erfolgsquote ist bei beiden Lösungen gleich. Allerdings wurde bei den Weichteiloperationen nur Xylonest angewandt, wobei sich eine 100% ige Erfolgsquote zeigte.
3. Die Toxizität dieser Lösung ist etwa halb so groß wie die des Lidocain.
4. Der niedrige Adrenalingehalt bedeutet:
 - a) Bessere Verträglichkeit
 - b) Keine Wundheilstörungen
5. Für diese Eingriffe ist die Anämie bei Lösung A ausreichend. Nachblutung wurde nicht beobachtet.

6. Lösung A erwies sich als zuverlässig, in Fällen, bei denen Lidocain Mißerfolge zeigte.

Bei den Operationen der 3. Gruppe (Kieferbruchschienung intraoral) wurden 2 Schmerzgrade unterschieden:

1. Geringfügige Schmerzen bei Schieneneinbindung
2. Erhebliche Schmerzen bei der Mobilisation der Fraktur, z.B. bei der Reponierung oder Extraktion der im Frakturspalt stehenden Zähne.

Das Einbinden der Schienen konnte durch Anästhesie mit der 3% igen Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz schmerzlos durchgeführt werden. Hinsichtlich der Erfolgsquote ergab sich zwischen dieser Anästhesielösung und den beiden übrigen kein bedeutender Unterschied. Bei der Reposition der Fraktur zeigten alle 3 Lösungen bei der Mehrzahl der Fälle eine ungenügende Anästhesie. Nur eine Prämedikation , wie bereits beschrieben, konnte hier zur Verminderung der Schmerzintensität beitragen.

Bei der Frakturversorgung ist es auf Grund der Untersuchungsergebnisse empfehlenswert, 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz in Kombination mit einer Prämedikation zu verwenden.

Für die 4. Operationsgruppe (apikale Osteotomie, Zystenoperationen, u.a.) ist die Anämie von besonderer Bedeutung. Die Operationen erfordern klare Sicht und hinreichende Anästhesiedauer. Aus den experimentellen Untersuchungen und aus der klinischen Erprobung der Lösung A bei diesen Operationen, geht hervor, daß Lösung A vor allem wegen der schwächeren Anämie und der kurzen Anästhesiedauer für derartige Operationen, nicht empfohlen werden kann. Die Eigenschaften der Lösung A erwiesen sich bei diesen Operationen als Nachteil gegenüber Lidocain, und zwar in Bezug auf :

1. Die kurze Anästhesiedauer, die etwa halb so lang ist wie bei Lidocain.
2. Die schwache Anämie, hinsichtlich der Tiefe, Ausdehnung und Dauer.

3% Xylonest mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz kann für diese Operationen empfohlen werden auf Grund der niedrigen Toxizität gegenüber Lidocain.

Die Anästhesietiefe ist bei beiden Lösungen gleich.

Bezüglich der Anästhesiedauer und Anämie bestehen nur geringgradige Unterschiede zwischen der Lösung B und der Lidocainlösung.

Zusammenfassung

Xylonest, -n-Propylamino-2-methyl-propionanilid, ist ein neues Lokalanästhetikum, dessen Toxizität, lokalanästhetische Wirkung und anämische Wirkung in Tierversuchen und im Quaddelversuch untersucht wurde. Außerdem wurde Xylonest an 1017 Patienten als Anästhetikum für kleine und mittelgroße operative Eingriffe im Kiefer-Gesichtsbereich erprobt.

Zur Bestimmung der Toxizität wurden folgende Lösungen geprüft:

1. 2% ige Xylonestlösung mit 1 : 450 000 Adrenalin-zusatz.
2. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalin-zusatz.
3. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin-zusatz.
4. 2% ige Lidocainlösung mit 1 : 80 000 Adrenalin-zusatz

Es wurden insgesamt 34 Versuche durchgeführt, um die Effekt-Dosis (E.D.) von Xylonest bei verschiedenen Konzentrationen und verschiedenen Adrenalinzusätzen festzustellen, im Vergleich zu Lidocain. Die durch die Versuche ermittelten Ergebnisse lauten für die einzelnen Lösungen:

Lösung	Effekt-Dosis 50 in ml/ kg
2% ige Xylonestlösung mit 1 : 450 000 Adrenalinzusatz	6,5
3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz	5,5
3% ige Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz	5

Lösung	Effekt-Dosis ⁵⁰ in ml / kg
2% ige Lidocainlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz	3,5
2% ige Novocainlösung mit 1 : 50 000 Adrenalinzusatz	5,5

Die Bestimmung der Toxizität nach HARNISCH (31) erbrachte, daß Xylonest geringere Toxizität als Lidocain aufweist.

Durch Quaddelversuche wurden folgende Lösungen untersucht:

1. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz.
2. 3% ige Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz.
3. 2% ige Lidocainlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz.

Es wurden insgesamt 32 Versuche an 3 Versuchspersonen durchgeführt, um die Ausdehnung und Dauer der Anästhesie in der Anämie festzustellen.

Zwischen den 3 Lösungen ergab sich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die Latenzzeit und die Ausdehnung der Anästhesie. Die Anästhesiedauer war bei Lösung A kürzer, während Lösung B etwa die gleiche Anästhesiedauer wie Lidocain hat. Die Anämie war nach Lösung A wesentlich schwächer als nach den Lösungen B und C.

Nach Injektion der Lösung A kam es vor Eintritt der Anämie zur Hyperämie. Die reaktive Hyperämie war stärker bei Lösung A als bei Lösung B und stärker bei Lösung B als nach Lidocain.

Zur klinischen Erprobung am Patienten kamen dieselben Lösungen wie im Quaddelversuch zur Anwendung.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Hinsichtlich der Latenzzeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Lösungen bei den untersuchten Anästhesieformen, und zwar, Infiltrationsanästhesie und Leitungsanästhesie im Ober- und Unterkiefer.
2. Alle 3 Lösungen zeigten hohe Erfolgsquoten mit geringen Abweichungen bei den verschiedenen operativen Eingriffen.
3. Lösung A zeigte kürzere Anästhesiedauer und schwächere Anämie als die Lösungen B und C. Diese Ergebnisse bestätigten die beim Quaddelversuch ermittelten Werte. Xylonest läßt sich offenbar von Adrenalin nicht in gleicher Weise beeinflussen wie Lidocain. Diese Antiadrenalin-Wirkung des Xylonest wurde bereits von anderen Autoren beobachtet.
4. Die Verträglichkeit war bei allen 3 Lösungen gut. Die Prozentzahl der Komplikationen (2,4%) war niedriger als der von GOLDMAN (18) angegebene Wert (11,4%). Dieser Unterschied wird von uns durch die Operation am liegenden Patienten und durch die in jedem Falle beachtete Aspiration vor der Injektion erklärt.
5. Lösung A (3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300000 Adrenalinzusatz) zeigte sich besonders vorteilhaft bei Operationen bzw. Anästhesien an labilen und kreislaufkranken Patienten. Es erwies sich dabei dem Lidocain ohne Adrenalinzusatz, das in solchen Fällen indiziert ist, überlegen.

Auf Grund dieser Ergebnisse und Beobachtungen können die beiden Xylonestlösungen für die folgenden operativen Eingriffe empfohlen werden:

Lösung A (3% ige Xylonestlösung mit 1 : 300 000 Adrenalinzusatz).

1. Für einfache Extraktionen und für operative Entfernung kleiner gutartiger Tumoren.
2. Bei allen Operationen an labilen und kreislaufkranken Patienten.
3. Bei der Kieferbruchversorgung (allerdings ist hier eine Premädikation angebracht, wenn schmerzlos gearbeitet werden soll).

Bei Anwendung der Lösung A gewinnt man den Vorteil, ein Anästhetikum mit geringer Toxizität und niedrigem Adrenalinhalt zu haben.

Lösung B (3% ige Xylonestlösung mit 1 : 80 000 Adrenalinzusatz).

Für die Operationen der Gruppe 4, d.h. bei apikalen Osteotomien, Zystenoperationen usw..

Bei diesen Operationen ist Lösung B das Anästhetikum der Wahl. Im Vergleich zu Lösung A ist Lösung B hier günstiger, hinsichtlich der Anästhesiedauer und der Anämie.

Gegenüber Lösung C hat Lösung B den Vorteil der niedrigeren Toxizität.

VII Literaturverzeichnis

(1) AB/ASTRA

medizinische Abt.:

Citanest. Pharmakologische Eigenschaften u. klinische Ergebnisse
1962

(2) ARCHER, W. H. :

A manual of dental Anaesthesia
Saunders Comp. Philadelphia 1958

(3) ÅSTRÖM, A. u.

PERSSON, N. H. :

Some pharmacological properties
of o-methyl-a-propylamino-
propionalinid , a new local
anaesthetic.
Brit. J. Pharmacol. 15 32 (1961)

(4) BERLING, C. u.

BJÖRN, H. :

L₆₇ Ein neues Lokalanästhetikum
vom Anilidtyp.
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 16 1497
(1961)

(5) BRAUN, H. :

Zur Anwendung des Adrenalins
bei anästhesierenden Gewebs-
injektionen.
Zbl. Chir. 38 877 (1903)

(6) derselbe :

Über einige örtliche Anästhetika.
(Stovain, Alypin, Novocain)
Dtsch. med. Wschr. 31 1667 (1905)

(7) CIESZYŃSKI, A.:

Beitrag zur lokalen Anästhesie
mit spez. Berücksichtigung von
Alypin und Novocain.
Dtsch. Mschr. Zahnk. 24 197 (1906)

(8) COWAN, A. :

Clinical evaluation of a new
anaesthetic agent.
J. Dent. Res. 41 427 (1962)

- (9) DAUM, I. : L₆₇-Untersuchungen über ein neues Lokalanästhetikum.
Med.Diss., Bern (1963)
- (10) EKMANNER, S. : Xylocain, a new local anaesthetic.
et al. Brit.Dent.J. 134 156 (1948)
- (11) ERIKSSON, E. u. GORDH, T. : Clinical trials of a new local Anaesthetic
Acta.anaesth.Scand.3 Suppl.II 81 (1959)
- (12) ERIKSSON, E. : L₆₇-Experimental Evaluation of a new local anaesthetic in man.
Acta anaesth.Svand. 2 191 (1961)
- (13) EVERS, H. : Einige Gesichtspunkte über kurz-wirkende Lokalanästhetika.
Zahnärztl.Praxis. 15 197 (1964)
- (14) FISCHER, GUIDO: Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde.
Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 9.Auflage (1951)
- (15) " " : Beiträge zur Frage der lokalen Anästhesie (Kocain, Nirvanin, Tropokocain, Stovain, Novocain).
Dtsch.Mschr.Zahnhk. 6 305 (1906)
- (16) " " : Xylocain, das neue Lokalanästhetikum.
Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 6 173 (1951)
- (17) GABKA, J. : Grundlagen u. Indikationen der Ac-tihäemyltherapie im Kiefergesichts-bereich.
Im Druck.

- (18) GOLDMAN, V. u. : A clinical trial of a new local
GREY, W. analgesic agent.
Brit.Dent.J. 19 59 (1963)
- (19) GORTONOF : Die Pharmakologie für Zahnärzte.
Benno Schwabe Verlag & Co
Basel/Stuttgart
- (20) HARNISCH, H. : Zur Toxokologie lokalanästhe-
sierender Mittel.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 6 293
(1951)
- (21) HARNISCH, H. : Das Lokalanästhetikum Hostacain
in Experiment und Klinik.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 8 1224
(1953)
- (22) HARNISCH, H. : Lokalanästhetika im Quaddelver-
MOSSINGER, E. such.
Zahnärztl.Rdsch. 53 10 (1953)
- (23) HARNISCH, H. : Xyclocain.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 8 214
(1953)
- (24) HARNISCH, H. : Augenblicklicher Stand der
zahnärztlichen Lokalanästhesie.
Zahnärztl.Praxis. 15 12 (1964)
- (25) HARNISCH, H. : Betäubung unter Zusatz von
1-Nor-Adrenalin.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7 859
(1952)
- (26) HARNISCH, H. : Die Beigabe von Penicillin zur
Lokalanästhesie zur Verhütung
von Komplikationen nach opera-
tiven Eingriffen.
Zahnärztl.Welt. 4 451 (1949)

- (27)HARNISCH,H. : Neue Spezialpräparate zur Lokalanästhesie (Xyclocain u. ABC Bayer) in der Zahnheilkunde.
Zahnärztl.Welt 15 362 (1951)
- (28)HARNISCH,H. : Ist eine individuelle Dosierung der Vasokonstringentien bei der Lokalanästhesie zweckmäßig?
Zahnärztl.Welt/Reform. 18 579 (1960)
- (29)HARNISCH,H. : Örtliche Betäubung ohne gefäßkontrahierenden Zusatz.
Zahnärztl.Welt/Reform. 10 58 (1957)
- (30)HARNISCH,H. : Zur Toxizität des Xylocains.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7 380 (1952)
- (31)HARNISCH,H. : Zur Toxizitätsprüfung der Lokalanästhetika im Tierversuch.
Dtsch.Zahn-,Mund- u.Kiefernk.
21 126 (1954)
- (32)HARRIS,S.C. : Aspiration before injektion of dental local anaesthesia.
J.oral Surg. 15 299 (1957)
- (33)HOLLER,W. : Die Toxizität einiger Lokalanästhetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstriktoren.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7 1198 (1952)
- (34)HORN,J. : Die Toxizität einiger gebräuchlicher Lokalanalgetika in Abhängigkeit vom Applikationsort.
Med.Diss. Hamburg (1959)

- (35) KILLIAN, H. : Lokalanästhesie und Lokalanästhetika.
Georg Thieme Verlag/Leipzig (1959)
- (36) L. MILLER, M.D. : A comparative clinical evaluation of some commonly used local anaesthetic compounds.
J.Amer.Dent.Ass. 56 820 (1958)
- (37) LENZANSKY, J.P.:
u. ROBISON, L. A study of the effectiveness of Xylocain as a local anaesthetic agent in dentistry.
J.Oral.Surg. 2 701 (1953)
- (38) LENDLE, L.u. : In HAUPL-MEYER-SCHUCHARDT,
SIGMANN, K. Zahn-, Mund und Kieferheilkunde
Bd. II Teil 1
Urban & Schwarzenberg Verlag/
München
Berlin 1957
- (39) LÖFGREN, N. u. : Studies on local anaesthetic XX
TEGH, R.C. Synthesis of some -mono-
alkyl-amino-2-methylpropion-
anilides. A new local anaesthetic.
Acta chem.Scand. 14 486 (1960)
- (40) MÖLLER, RUND O.: Pharmakologie , als theoretische
Grundlage einer rationellen
Pharmakotherapie.
Benno Schwabe & Co
Verlag Basel/Stuttgart 1958

- (41) MUELLER, R.O. : Klinische Erfahrung mit Xylocain beim Nervblock (Leitungsanästhesie) des N. Mandibularis.
Dtsch.Zahnärztl.Bl. 15 102 (1961)
- (42) PÖPPH, I. u. : Über lokale und Leitungs-Anästhesien im Kieferbereich in Verbindung mit dem Hyaluronidasepräparat (Kinetin) bei besonderer Untersuchung der Wirkungsweise.
Dtsch.Stomat. 1 88 (1951)
- (43) ROSENTHAL, W. : Die Verbesserung der Lokalanästhesie durch Beimengung von Hyaluronidase zur Anästhesierungsflüssigkeit und die biologische Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems .
Dtsch.Stomat. 1 53 (1951)
- (44) derselbe : Verbesserung der Lokalanästhetika.
Dtsch.Stomat. 2 11 (1952)
- (45) SAUERWEIN, R. : Zur Frage der Toxizitätsveränderung eines Lokalanästhetikums durch Hyaluronidase.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7 20 (1952)
- (46) SCHMUZIGER, P. : Die lokal und allgemeine Anästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
Medizinischer Verlag Hans Hubner
Bern 1951
- (47) SCHUCHARDT, K. : In HAUPL-MYER-SCHUCHARDT,
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Bd.III Teil 1
Urban&Schwarsenberg Verlag München
Berlin (1957)

- (48)SCHULF, H. : Klinisch-experimentelle Vergleichs-
untersuchungen über die anästhe-
sierende Wirksamkeit einiger neuer
Lokalanästhetika.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7 23
(1952)
- (49)THOMAS, L.H. : Oral Surgery.
St.Louis Mosby com. (1960)
- (50)TULLER, P.F. : Effectiveness of L₅₇ and Lidocain
u. ROBERTS, E.W. as block anaesthetic.
J.Dent.Res. 40 678 (1961)
- (51)WIEDLING, S. : Studies on -n-propylamino-2-
methylpropionanilide a new local
anaesthetic.
Acta.pharmacol. & Toxicol.
17 233 (1960)
- (52)WIEDLING, S. : Aus der Pharmakologie des Lido-
cain.
Anästhesist 8 89 (1959)
- (53)WASSMUND, M. : Lehrbuch der Praktischen
Chirurgie des Mundes und der
Kiefer.
Verlag Hermann Meusser Leipzig
1935

Herrn Professor Dr. Dr. Harnisch gebührt mein herzlicher Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und für alle wertvollen Hinweise zur Durchführung der Arbeit.

Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Oberarzt Dr. Dr. Gabka für die beratende Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ich danke weiterhin allen Mitarbeitern der kieferchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 25. Mai 1935 wurde ich, Hanni Moharam als Sohn des Dozenten der Literatur Mohamed Moharam und seiner Ehefrau Nazima, in Alexandria geboren.

1943 trat ich in die Primary school ein und 1947 in die Secondary school. 1952 habe ich das Abitur bestanden.

1952 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität von Kairo, habe nach zwei Semestern das Physikum bestanden. Im Juni 1958 wurde das Studium mit der Verleihung des B.CH.D. in Zahnmedizin und Chirurgie von der Universität Kairo beendet.

Danach war ich sechs Monate als Assistent in der Universitätsklinik von Kairo tätig.

Von Dezember 1958 bis März 1961 war ich als Zahnarzt bei der ägyptischen Armee tätig.

Von April 1961 bis März 1963 war ich in Deutschland im Rudolf Virchow Krankenhaus und in England in Royal College of Surgeons zwecks Ausbildung tätig.

Von März 1963 an war ich als Assistentarzt in Rudolf Virchow Krankenhaus tätig. Zu dieser Zeit begann ich mit meinem Promotion.

